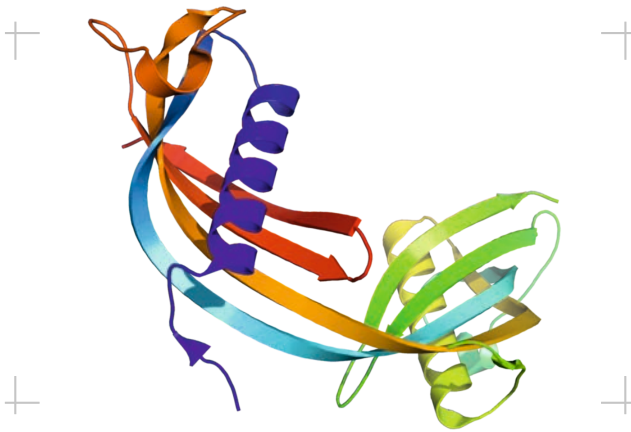


Untersuchung von Cystatin C als prognostischer Parameter bei pulmonaler Hypertonie

Katharina Viktoria Ursula Schombert



INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Untersuchung von Cystatin C als prognostischer
Parameter bei pulmonaler Hypertonie**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Katharina Viktoria Ursula Schombert

aus Ludwigsburg

Gießen 2013

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik und Poliklinik II
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen
Direktor: Professor Dr. med. Werner Seeger

Gutachter: Prof. Dr. R. Voswinckel

Gutachter: Prof. Dr. M. A. Weigand

Tag der Disputation: 02.07.2014

Inhaltsverzeichnis	3
1. <u>Abkürzungen</u>	6
2. <u>Einleitung</u>	9
2.1 Pulmonale Hypertonie	9
2.1.1 Definition und Klassifikation	9
2.1.2 Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie	12
2.1.3 Klinik	13
2.1.4 Diagnostik	15
2.1.4.1 Goldstandard: Rechtsherzkatheteruntersuchung	16
2.1.4.2 Sechs-Minuten-Gehtest	17
2.1.5 Time to clinical worsening	17
2.1.6 Therapie	18
2.2 Biomarker und prognostische Parameter bei pulmonaler Hypertonie	25
2.2.1 ANP, BNP und NT-proBNP	25
2.2.2 Endothelin-1	26
2.2.3 Von-Willebrand-Faktor-Antigen	26
2.2.4 Harnsäure	26
2.2.5 Troponin T	27
2.2.6 ADMA	27
2.2.7 cGMP	28
2.2.8 D-Dimere	28
2.2.9 CI als prognostischer Faktor bei PH	28
2.2.10 Klinische und hämodynamische Parameter bei PAH	28
2.2.11 Klinische und hämodynamische Parameter bei CTEPH	30
2.3 Kreatinin und Kreatininclearance	31
2.4 Cystatin C	33
2.5 Cystatin C, Kreatinin und Kreatininclearance im Vergleich	36
2.6 Niereninsuffizienz-Stadieneinteilung	37
2.7 Ziele und Fragestellungen	38
3. <u>Patientenkollektiv</u>	39
3.1 CTEPH	39
3.2 CVD	40
3.3 IPAH	42

4. <u>Methodik</u>	43
4.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung	43
4.2 Laborwerte	45
4.3 Cystatin C-ELISA	45
4.4 Statistische Auswertung	46
5. <u>Ergebnisse</u>	50
5.1 Demographische Daten	50
5.2 Klinische Daten	51
5.2.1 Berechnungen mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten	52
5.2.1.1 <i>Kontinuierliche Cystatin C-Werte des gesamten Patientenkollektivs</i>	52
5.2.1.2 <i>Kontinuierliche Cystatin C-Werte bei den Überlebenden</i>	53
5.2.1.3 <i>Kontinuierliche Cystatin C-Werte bei den Verstorbenen</i>	54
5.2.1.4 <i>Vergleich der Cystatin C-Werte bei Überlebenden und Verstorbenen</i>	55
5.2.1.5 <i>Überleben aller Patienten mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten</i>	56
5.2.2 Berechnungen mit dichotomisierten Cystatin C-Werten	57
5.2.2.1 <i>Dichotomisierte Cystatin C-Werte des gesamten Patientenkollektivs</i>	57
5.2.3 Überleben der einzelnen ätiologischen Gruppen	58
5.2.3.1 <i>Überleben der einzelnen ätiologischen Gruppen mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten</i>	58
5.2.3.2 <i>Überleben der einzelnen ätiologischen Gruppen mit dichotomisierten Cystatin C-Werten</i>	60
5.2.3.3 <i>Gesonderte Betrachtung der Ätiologie CTEPH</i>	62
5.3 PVR als interne Kontrolle	64
5.4 Korrekturfaktoren für Cystatin C	64
5.5 Time to clinical worsening	65
5.6 Korrelationsanalysen	67
6. <u>Diskussion</u>	71
6.1 Prädiktive Funktion von Cystatin C hinsichtlich des Überlebens bei verschiedenen Ätiologien pulmonaler Hypertonie	71
6.2 Korrelationsanalysen zwischen Cystatin C und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern	80
6.3 Korrelationsanalysen zwischen Kreatinin und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern	80
6.4 Limitationen der Arbeit	82

6.5 Ausblick in die Zukunft und klinischer Stellenwert von Biomarkern und prognostischen Parametern bei pulmonaler Hypertonie	83
7. <u>Zusammenfassung</u>	84
8. <u>Summary</u>	86
9. <u>Tabellenverzeichnis</u>	88
10. <u>Abbildungsverzeichnis</u>	89
11. <u>Literatur</u>	90
12. <u>Erklärung</u>	100
13. <u>Danksagung</u>	101

1. Abkürzungen

ABI	ankle brachial index
ACA	Antizentromer-Autoantikörper
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
ALK-1	activin receptor-like kinase 1
ANP	atrialess natriuretisches Peptid
APAH	PAH-assoziiert
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	area under the curve
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BAS	Ballonatrioseptostomie
BGA	Blutgasanalyse
BMPR-2	bone morphogenetic protein receptor type 2
BNP	brain natriuretic peptide/“b-type natriuretic peptide”
CAA	Calciumantagonist
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index
CO	cardiac output = HZV = Herzzeitvolumen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CREST	Calcinosis cutis, Raynaud Syndrom, Esophageale Dysfunktion, Sklerodaktylie, Teleangiektasien
CTEPH	chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVD	collagen vascular disease
CVP	central vein pressure (entspricht ZVD)
DL _{co}	CO-Diffusionskapazität
DNSS	Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie
dPAP	diastolischer pulmonalarterieller Druck
dSSc	diffuse systemische Sklerose
ED	erektile Dysfunktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERA	Endothelinrezeptorantagonist

ESC	European Society of Cardiology
ET	Endothelin
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität
FPAH	familiäre pulmonalarterielle Hypertonie, heute erbliche PAH
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
HZV	Herzzeitvolumen = CO (engl.) = Cardiac output
5-HT (T)	5-Hydroxytryptamin (Transporter)
ICR	Interkostalraum
INR	international normalized ratio
IPAH	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IR	Interquartile Range
JÜR	Jahresüberlebensrate
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
ISSc	limitierte systemische Sklerose
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
mRAP	mittlerer rechtsatrialer Druck
NIH	National Institutes of Health
NO	Stickstoffmonoxid
NS	nicht signifikant
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAF	platelet activating factor
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	pulmonalarterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAWP	pulmonary artery wedge pressure, Verschlussdruck = PCWP
PCH	pulmonal kapilläre Hämangiomatose

PCP	pulmonalkapillärer Druck
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure, Verschlussdruck = PAWP
PDE	Phosphodiesterase
PDGF	platelet derived growth factor
PEA	pulmonale Thrombendarteriektomie
Peak VO ₂	höchste Sauerstoffaufnahme unter Belastung
PH	pulmonale Hypertonie
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
ppm	parts per million
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
PVRI	pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankungen
QC	Qualitätskontrolle
RAP	rechtsatrialer Druck
REVEAL	Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management
rpm	rounds per minute
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
sGC	lösliche Guanylatzyklase
6MW	six-minute-walk = Sechs-Minuten-Gehtest
SLE	systemischer Lupus erythematoses
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
SpO ₂	partielle Sauerstoffsättigung
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TGF β	transforming growth factor β
TPR	totaler peripherer Widerstand
TTCW	time to clinical worsening
VCI	Vena cava inferior
vWF	von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation
ZVD	Zentraler Venendruck (entspricht englisch CVP)

2. Einleitung

2.1 Pulmonale Hypertonie

2.1.1 Definition und Klassifikation

Das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie ist sehr vielgestaltig. Bei der schweren Erscheinungsform handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die derzeit noch nicht kausal therapierbar ist.

Dagegen kommen mildere Formen der pulmonalen Hypertonie häufiger vor. Sie sind oftmals assoziiert mit chronischen Erkrankungen der Lungen und/oder des linken Herzens, die bei der Therapie berücksichtigt werden müssen.

Neben medikamentösen Therapieansätzen gibt es für bestimmte Indikationen auch interventionelle oder chirurgische Therapieverfahren. Um genaue Ansatzpunkte für die Behandlung zu finden, wurden Leitlinien entwickelt, wobei Kardiologen, Pneumologen, Kinderkardiologen, sowie Patientenvertreter mit einbezogen wurden [1].

Die Grundlage für die Einteilung der pulmonalen Hypertonie wurde 1998 durch die Evian-Klassifikation geschaffen, die 2003 durch die Venedig-Klassifikation im Rahmen der dritten PAH-Konferenz modifiziert wurde. Im Jahre 2008 gab es eine Erneuerung der Leitlinien (Dana Point, Kalifornien) [2]. 2013 erfolgte die aktuellste Neuauflage der Leitlinien in Nizza, die jedoch noch nicht publiziert sind. Man unterscheidet zwischen fünf Formen der pulmonalen Hypertonie [2, 3] (s. Tabelle 1). Auf die Ätiologien CTEPH, IPAH und CVD wird unter Punkt 3. Patientenkollektiv genauer eingegangen werden.

Eine manifeste pulmonale Hypertonie liegt laut Definition der ESC-Leitlinien von 2009 vor, wenn der pulmonalarterielle Mitteldruck 25 mmHg in Ruhe überschreitet [3]. Ein belastungsabhängiger Anstieg des mPAP > 30 mmHg wurde von der Definition exkludiert.

Neben der manifesten pulmonalen Hypertonie existiert auch eine Form, bei der der pulmonalarterielle Mitteldruck in Ruhe zwischen 21 und 25 mmHg beträgt, die sogenannte „Borderline-PH“ [2].

Häufig entwickelt sich eine rechtsventrikuläre Insuffizienz mit einem erhöhten zentralen Venendruck (ZVD > 9 mmHg) und einem reduzierten Herzzeitvolumen in Ruhe [1]. Die Einbeziehung der Parameter Herzindex und pulmonalvaskulärer Widerstand ist insbesondere für die

Einteilung des Schweregrades der PH von Bedeutung [4].

Diese zusätzlich bestehenden Einschränkungen sind mit einer schlechten Prognose assoziiert [5].

Je besser die Adaptation des rechten Ventrikels ist, desto höhere Werte kann auch der pulmonalarterielle Druck annehmen, ohne dass es zu einer Dekompensation kommt. Die Prognose wird dadurch verbessert. Deswegen sollte der pulmonalarterielle Druck niemals isoliert betrachtet werden [5].

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer präkapillären und postkapillären pulmonalen Hypertonie. Bei der präkapillären PH ist der mittlere pulmonalarterielle Druck ($mPAP \geq 25$ mmHg) gegenüber dem pulmonalkapillären Verschlussdruck ($PCWP \leq 15$ mmHg) isoliert erhöht [3]. Es liegen eine Verengung der pulmonalarteriellen Strombahn oder rezidivierende Lungenembolien vor [6].

Bei der postkapillären Form kommt es beispielsweise aufgrund von Linksherzerkrankungen durch einen Rückstau in die Lunge zu einer Erhöhung des $mPAP \geq 25$ mmHg und des $PCWP > 15$ mmHg [3, 7].

Tabelle 1 **Diagnostische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie**
(Dana Point, 2008) [2]

1. pulmonalerterielle Hypertonie (PAH)
1.1. idiopathische PAH (IPAH)
1.2. erbliche PAH
<i>1.2.1 BMPR 2</i>
<i>1.2.2 ALK 1, Endoglin (mit/ohne hereditäre/r hämorrhagische/r Teleangiectasie)</i>
<i>1.2.3 unbekannt</i>
1.3. Medikamente/Drogen
1.4. PAH assoziiert mit (APAH):
<i>1.4.1 Kollagenosen</i>
<i>1.4.2 HIV-Infektion</i>
<i>1.4.3 portaler Hypertension</i>
<i>1.4.4 angeborenen Herzfehlern</i>
<i>1.4.5 Schistosomiasis</i>
<i>1.4.6 chronisch-hämolytischer Anämie</i>
1.5. persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN)
1.6. pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonal kapilläre Hämangiomatose
2. pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
2.1. systolische Funktionsstörung
2.2. diastolische Funktionsstörung
2.3. Herzklappenerkrankung
3. pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung mit/ohne Hypoxämie
3.1. chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
3.2. interstitielle Lungenerkrankungen
3.3. andere Lungenerkrankungen mit gemischten restriktiven und obstruktiven Mustern
3.4. Schlafapnoesyndrom
3.5. zentrale alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.6. chronische Höhenexposition
3.7. entwicklungsbedingte Fehlbildungen
4. chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. pulmonale Hypertonie bei unklaren multifaktoriellen Mechanismen

- | | |
|------|--|
| 5.1. | hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Störungen, Splenektomie |
| 5.2. | systemische Störungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans Zell-Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis |
| 5.3. | andere Erkrankungen (der Schilddrüse, Glykogenspeicherkrankheit, M. Gaucher) |
| 5.4. | andere: Kompression der Pulmonalgefäße durch Tumore, fibrosierende Mediastinitis, dialysepflichtige chronische renale Insuffizienz |

2.1.2 Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie

Das pulmonale System verfügt über partiell muskularisierte Gefäße, die einen niedrigen Perfusionsdruck aufweisen. Dadurch kommt es bei Herzminutenvolumenveränderungen nur zu geringgradigen Druckschwankungen. Dieser Mechanismus ist auf eine passive Umverteilung des Blutes [8] und auf eine aktive Vasodilatation zurückzuführen [9].

Die basalen Lungenabschnitte werden in Ruhe aufgrund des herrschenden hydrostatischen Druckes stärker durchblutet als die apikalen Bereiche. Unter Belastung werden die zuvor kollabierten apikalen Abschnitte durch den Druck „freigeschaltet“ und durchblutet, was als Recruitment bezeichnet wird. Zudem nimmt auch die passive Dehnbarkeit der Lungengefäße, als Distension bezeichnet, zu [10, 11].

Zu einer Gefäßerweiterung der Pulmonalarterien führt auch die Freisetzung vasodilatatorischer Mediatoren wie NO, Prostaglandin 2 oder Prostazyklin aus den Endothelzellen [12], zudem die Ausschüttung von atrialem natriuretischen Peptid aus den Herzvorhöfen. Durch diese Mechanismen werden die Druck- und Widerstandsverhältnisse konstant gehalten.

Zu einer Erhöhung des Gefäßtonus und zur Vasokonstriktion, die eine Druckerhöhung in den Lungengefäßen bei Chronifizierung bewirkt, führen Hypoxie und vasokonstriktorisch wirkende Botenstoffe wie Endothelin, Thromboxan A₂, Angiotensin II, Serotonin, platelet activating factor und transforming growth factor β [11, 13-17]. Die genannten Mediatoren sind auch an Umbauvorgängen in den Gefäßen beteiligt, was als vaskuläres Remodelling bezeichnet wird. Der Euler-Liljestrand-Mechanismus, der physiologischerweise zu einer Vasokonstriktion in hypoxischen Bereichen führt, spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Krankheitsbildes der pulmonalen Hypertonie. Normalerweise ist er reversibel, führt jedoch bei chronisch herrschender Hypoxie zum irreversiblen vaskulären Remodelling [10, 18-20]. Die Gefäßwandumstrukturierung bewirkt eine Veränderung aller Schichten: Es kommt zu einer Intimafibrose, Hypertrophie der Media mit Einlagerung von glatten Muskelzellen und Überexpression extrazellulärer Matrixproteine wie Kollagen, Tenascin und Fibronectin

[18, 21] in der Adventitia.

Vasokonstriktische Mediatoren bewirken eine Steigerung des Gefäßtonus, was durch Thrombenbildung zu einem Verschluss des Gefäßes führen kann. Folglich nimmt der Gesamtgefäßquerschnitt ab und zieht eine Widerstandserhöhung nach sich.

Durch die veränderten Gefäßwände geht außerdem Elastizität verloren, was neben Entzündungsprozessen und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine [15, 18, 22, 23] ebenfalls Teil des Remodellings ist [11, 18].

2.1.3 Klinik

Der funktionelle Schweregrad der pulmonalen Hypertonie entspricht der NYHA-Klassifikation (s. Tabelle 2) [24]. Als Leitsymptom für die Einteilung dient die Belastungsdyspnoe. Schwierig wird die Beurteilung von Patienten mit Begleiterkrankungen des rheumatischen Formenkreises oder bei alten und gebrechlichen Patienten [1].

Es gibt keine spezifischen Symptome der pulmonalen Hypertonie. Meistens treten im Verlauf der Erkrankung zunehmende Belastungsdyspnoe, des Weiteren schnelle Ermüdbarkeit und abnehmende Leistungsfähigkeit auf.

In einem fortgeschrittenen Stadium kann es zu Synkopen unter körperlicher Belastung kommen [25].

Weitere Symptome können Herzrhythmusstörungen, thorakale Schmerzen und Zyanose sein. Wenn es zu einer rechtsventrikulären Dekompensation kommt, kann sich das klinisch durch Ruhe- bzw. schwere Belastungsdyspnoe, Ödembildung, obere und untere Einflusstauung im Bereich der Jugularvenen, Hepatomegalie, Perikarderguss und Aszites äußern [26].

Bei der Anamneseerhebung sollte gezielt die Beschwerdesymptomatik erfragt werden, um sich bei der körperlichen Untersuchung auf eventuell zugrunde liegende Erkrankungen stützen zu können [7].

Bei einer chronischen pulmonalen Hypertonie kann sich aufgrund von einer längere Zeit bestehenden Hypoxämie neben Uhrglasnägeln und Trommelschlegelfingern eine kompensatorische sekundäre Polyglobulie ausbilden.

Tabelle 2 Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie (nach Evian-Konferenz 1998, bestätigt durch Venedig-Konferenz 2003 und Dana Point-Konferenz 2008) [3, 24]

Klasse 1	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 2	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 3	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer deutlicheren Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 4	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, irgendwelche körperlichen Belastungen ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

2.1.4 Diagnostik

Bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich typische Auskultationsbefunde wie ein betonter 2. Herzton durch Akzentuierung der Pulmonalkomponente. Häufig findet man einen verstärkten venösen Doppelpuls über dem Jugulum.

Über der Pulmonalklappe kann infolge einer relativen Pulmonalklappeninsuffizienz ein diastolisches Decrescendo-Geräusch, auch Graham-Steel-Geräusch, auffallend sein [1, 27].

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sind jedoch auch technische Untersuchungen von entscheidender Bedeutung.

Im Elektrokardiogramm zeigen sich bei latenter oder leichter pulmonaler Hypertonie meist keine Veränderungen, bei einer behandlungsbedürftigen Form der PAH finden sich in 83% pathologische Befunde [1].

Hinweise für eine rechtsventrikuläre Hypertrophie können z.B. ein Steil- bis Rechtstyp sein oder das Vorliegen eines P-pulmonale [1, 10].

Die Sensitivität des Elektrokardiogramms ist zu gering, um die Diagnose PH stellen zu können. Deshalb sind weitere Untersuchungsmaßnahmen notwendig.

Die Echokardiographie hingegen verfügt über die höchste Sensitivität und Spezifität bei der nicht-invasiven Diagnostik und stellt die wichtigste Screening-Methode dar.

Typische Befunde können ein hypertrophierter und dilatierter rechter Ventrikel, eine rechtsatriale Dilatation [28] und ein abgeflachtes und nach links verlagertes Ventrikelseptum, Klappenfehler von Pulmonal- und Trikuspidalklappe oder Shuntvitien [27] sein. Als Zeichen einer Rechtsherzbelastung ist ein fehlender Kollaps der Vena cava inferior zu finden. Auch ein rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter > 30 mm muss an eine PAH denken lassen [7]. Kann eine Trikuspidalklappeninsuffizienz nicht nachgewiesen werden, ist von einer schwerwiegenden Form nicht auszugehen [10].

Mittels Echokardiographie kann der systolische pulmonalarterielle Druck abgeschätzt und ein eventuell vorliegender Perikarderguss nachgewiesen werden.

Durch echokardiographisch etwas aufwändigere Verfahren können auch der mittlere pulmonalarterielle Druck und Parameter der rechtsventrikulären Funktion wie "tricuspid annular plane systolic excursion" und Tei-Index bestimmt werden, die sich als Verlaufsparemeter mit prognostischer Funktion eignen [7].

Jedoch bleibt zu erwähnen, dass allein durch eine echokardiographische Untersuchung die Diagnose PH nicht gestellt werden kann. Mehrere Studien belegen zwar, dass es eine Korrela-

tion zwischen Druckgradienten, die mit dopplerkardiographischer Untersuchung und Rechtsherzkatheter gemessen wurden, gibt [29, 30], jedoch ergab sich bei der invasiven Untersuchung in einigen Fällen, dass die Diagnosestellung PH aufgrund der Echokardiographie überschätzt wurde.

Die Dopplerechokardiographie ist die sensitivste Methode für das Screeningverfahren, verfügt jedoch nur über einen eingeschränkten prädiktiven Wert und eine geringe Spezifität [6].

Bei Verdacht auf eine CTEPH kann man mittels Ventilations-Perfusions-Szintigraphie eine akute Lungenembolie oder chronisch rezidivierende Lungenembolien diagnostizieren. Eine Pulmonalisangiographie führt man heute nur noch bei unklaren Befunden oder vor einer operativen pulmonalen Thrombendariektomie durch, wenn eine dreimonatige Lysetherapie nicht zur erfolgreichen Thrombuselimination geführt hat [1].

Liegt eine pulmonale Hypertonie aufgrund einer Lungenerkrankung wie COPD oder Lungenfibrose vor, kann mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie zwischen einer Obstruktion und Restriktion unterschieden werden. Diese Untersuchungsmethoden können auch zur Therapiekontrolle durchgeführt werden.

2.1.4.1 Goldstandard: Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung mittels Einschwemm-Katheter nach Swan-Ganz gilt immer noch als „Goldstandard“ in der Diagnostik, denn nur so kann beispielsweise der diastolische und mittlere pulmonalarterielle Druck gemessen werden. Der systolische pulmonalarterielle Druck lässt sich bereits durch die transthorakale Echokardiographie abschätzen.

Die invasive Untersuchungsmethode erlaubt es beispielsweise auch, intrakardiale Shunts auszuschließen, indem am Ende bei Katheterrückzug eine Stufensättigung durchgeführt wird. Die wichtigsten Prognoseparameter für die Diagnose und Therapie sind der rechtsatriale Druck, das Herzzeitvolumen und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung [31].

Die Blutgasanalyse spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Diagnostik, da sie auf eine respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz hinweisen und aufgrund der gemessenen Werte über die Indikationsstellung für eine Sauerstofftherapie entscheiden kann. Eine BGA sollte gemäß der Angaben der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie nach 15 minütiger Ruhephase gemessen werden. Liegt der pO_2 unter 55 mmHg, sollte eine Messung mit zunächst 2 l O_2 /min über eine Nasensonde appliziert durchgeführt werden.

Punktionsbedingte Komplikationen kommen laut Literatur in 0,3 - 4% der Fälle vor und sind von der Erfahrung des Untersuchers abhängig [6]. Entstehende Rhythmusstörungen bei 0 - 75% der Patienten sind meist harmlos [6].

Die genaue Durchführung dieser Untersuchungsmethode wird unter Punkt 4.1 Rechtsherz-katheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung beschrieben.

2.1.4.2 Sechs-Minuten-Gehtest

Der Sechs-Minuten-Gehtest ist ein wichtiger prognostischer Parameter, um den Schweregrad der Erkrankung, den Therapieerfolg und die Belastbarkeit des Patienten evaluieren zu können. Der Patient läuft hierbei auf gerader Ebene bei einem für ihn normalen Tempo 6 Minuten lang [1]. Vor dem Test werden die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung bestimmt, ebenso danach. Nun gibt der Patient nach jeder Minute die körperliche Belastung subjektiv anhand eines Wertes zwischen 6 (keine körperliche Anstrengung) und 20 (maximale körperliche Anstrengung) auf der Borgskala an.

Die zurückgelegte Wegstrecke korreliert mit dem Schweregrad der empfundenen Dyspnoe, klassifiziert durch die NYHA-Einteilung (s. Tabelle 2). So kann die aktuelle klinische Situation und Belastbarkeit des Patienten erfasst werden [24, 27]. Eine Wegstrecke > 500 m entspricht hier dem Stadium NYHA I, 450 - 500 m NYHA II, 150 - 450 m NYHA III und < 150 m NYHA IV.

2.1.5 Time to clinical worsening

Als Time to clinical worsening ist der Zeitraum bis zum Eintritt eines bestimmten vorher festgelegten Ereignisses definiert. Dieser Parameter ist wichtig bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes im Rahmen bei PAH [32]. Die genaue Definition, welche Parameter inkludiert werden sollen, variiert je nach Studie. Jedoch ist man sich darüber einig, dass Tod, Hospitalisierung aufgrund von Dekompensation bei bekannter PAH und Transplantation dazu gehören [32].

Mithilfe dieser Messgröße soll der Krankheitsverlauf besser abgeschätzt werden können. In Studien mit Medikamententestung ist dieser Parameter bereits eingegangen. Jedoch sind die genaue Definition, das jeweilige Patientenkollektiv und der Schweregrad der Erkrankung Faktoren, die TTCW beeinflussen [32].

Wir haben die Parameter Tod, Hospitalisierung aufgrund von Dekompensation bei bekannter PH, Transplantation und Erweiterung der Therapie um ein PH- spezifisches Medikament während des Beobachtungszeitraumes zur Untersuchung von TTCW herangezogen in Anlehnung an die SUPER-1-Studie mit Sildenafil von Galié et al. [33], in der jedoch ein Patientenkollektiv mit PAH untersucht wurde.

Mithilfe des Parameters TTCW soll nach festgelegter Definition ein der Wirklichkeit entsprechendes Abbild der Patientenpopulation geschaffen werden [34].

2.1.6 Therapie

Für die Therapieplanung wurden Empfehlungsgrade und Evidenzlevel festgelegt, die im Folgenden tabellarisch aufgeführt werden (s. Tabellen 3 und 4):

Tabelle 3 **Empfehlungsgrade [3]**

Grad I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
Grad II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
Grad II a	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
Grad II b	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
Grad III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich sein kann.

Tabelle 4 **Evidenzlevel [3]**

Evidenzlevel A	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen
Evidenzlevel B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
Evidenzlevel C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

Beim therapeutischen Ansatz gibt es eine allgemeine Komponente, bestehend aus therapeutischer Antikoagulation und Diuretika und die spezifische Therapie, die nur bei der PAH Anwendung findet. Im Rahmen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010 wurde sich unter anderem einer Therapieoptimierung insbesondere für die Behandlung der PH bei chronischen Lungenerkrankungen gewidmet. Hier gibt es Abweichungen von den Europäischen Leitlinien, deren Empfehlungen ausschließlich auf der wissenschaftlichen Datenlage basieren. Bisher gibt es keine spezifische Therapie für diese Form der PH, der Einsatz von PAH-spezifischen Medikamenten wird diskutiert. Es existiert jedoch keine validierte Datenlage hinsichtlich der Auswirkung der Medikation [4].

Eine Antikoagulation ist für fast alle Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie empfohlen, ebenso auch für Patienten mit CTEPH [1]. Richtwert ist die international normalized ratio, die zwischen 1,5 und 2,5, bzw. bei CTEPH-Patienten zwischen 2,5 und 3,5 liegen sollte [1]. Bei Patienten mit IPAH, hereditärer PAH und PAH nach Appetitzügler-Einnahme gilt eine II a-Empfehlung für orale Antikoagulation, bei assoziierter PAH eine II b-Empfehlung [3]. Hinsichtlich des prognostischen Effektes bei Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern liegen keine genauen Daten vor.

Auch Diuretika gehören zum Therapiekonzept. Der Einsatz ist von der individuellen klinischen Symptomatik und Ansprache abhängig [35]. Es sollten jedoch langwirksame, kaliumsparende Diuretika gegenüber Schleifendiuretika bevorzugt werden [1].

Bei Vorliegen einer CTEPH ist die PEA das Therapieverfahren der Wahl. Für die Fragestellung bzgl. der Operabilität wird die Diagnostik in speziellen Zentren empfohlen [36]. Dabei gelten proximal gelegene Thromben als am besten zugänglich für die Behandlung mittels PEA [3]. Eine Therapie der CTEPH mittels PAH-spezifischer Medikation insbesondere für

die als inoperabel klassifizierten Patienten ist noch unzureichend untersucht [37, 38]. Bisher liegen nur einzelne Studien zum therapeutischen Effekt vor [3, 39].

Zur spezifischen medikamentösen Therapie bei pulmonaler arterieller Hypertonie werden Calciumantagonisten, Prostazyklinanaloga, Endothelinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren eingesetzt. Außerdem besteht die Möglichkeit einer Kombinationstherapie.

Calciumantagonisten sind nur bei der Ätiologie PAH empfohlen. Bei Patienten mit IPAH und erblicher PAH mit starker pulmonaler Vasoreaktivität können hoch dosierte Calciumantagonisten wie Nifedipin, Diltiazem und Amlodipin zu einer Verbesserung der Hämodynamik und Belastung führen [40], wenn sie die Responder-Kriterien erfüllen. Diese beinhalten eine Reduktion des mPAP ≥ 10 mmHg und insgesamt eine Drucksenkung auf ≤ 40 mmHg bei Normalisierung des HZV [24, 41]. Dies trifft jedoch nur für 10 - 15% der Patienten mit IPAH und erblicher PAH zu. Nur ca. 7% dieser Patienten profitieren von einer dauerhaften Therapie mit CAA [41].

Bei Patienten mit IPAH wird für die WHO-Stadien I - III eine CAA-Therapie bei entsprechender Vasoreaktivität mit dem Empfehlungsgrad I-C ausgesprochen [3].

Das Prostazyklin wurde 1976 entdeckt und 1995 erstmals in den USA zur Behandlung der IPAH und erblichen PAH verwendet [42]. Prostazyklin-Analoga bzw. Prostanoiden werden zur Behandlung von Patienten mit PAH im NYHA-Stadium III und IV und bei rechtsventrikulärer Dekompensation eingesetzt. Neben ihrer relaxierenden Wirkung auf glatte Gefäßmuskulatur haben sie auch eine antiproliferative Wirkung [42]. Prostanoiden sind Prostaglandine, die ihre Wirkung vorwiegend am Prostacyclin-Rezeptor entfalten und über cAMP-Bildung zu einer Vasodilatation führen [42]. Zur medikamentösen Therapie werden neben Prostazyklin (Prostaglandin 2) verschiedene Analoga wie Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil und Beraprost eingesetzt.

Epoprostenol und Treprostinil können subkutan oder intravenös appliziert werden und sind in zahlreichen Ländern zur Behandlung der schweren pulmonaler arteriellen Hypertonie zugelassen [43-47], jedoch nicht in Deutschland.

Beraprost ist nur in Japan und Korea zugelassen, in Europa und den USA aufgrund des fraglichen therapeutischen Effekts jedoch nicht [48, 49].

Nagaya et al. [50] zeigten unter Beraprost-Therapie einen Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung von 14,9 auf 16,8 ml/kg/min ($p < 0,001$) auf.

1994 wurde die erste Patientin mit inhalativem Iloprost behandelt, welches in Gießen entwickelt wurde. Im Jahre 2002 wurde die Zulassung zur Behandlung von IPAH-Patienten im NYHA-Stadium III erteilt [42].

Olschewski et al. [39] zeigten, dass die Verwendung von inhalativem Iloprost (Ventavis®) bei Patienten mit PAH und CTEPH im NYHA-Stadium III und IV zu einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt, was durch eine signifikante Verbesserung der 6MW-Ergebnisse ermittelt wurde. Die Patientengruppe, die mit Iloprost therapiert wurde, zeigte einen Anstieg der 6MW-Distanz um insgesamt 36,4 m gegenüber der Placebo-kontrollierten Gruppe ($p = 0,004$), am deutlichsten war der Effekt in der Subgruppe IPAH ausgeprägt mit einem Anstieg der Strecke um 58,8 m.

Endothelinrezeptorantagonisten stellen ebenfalls einen Therapieansatz dar, da bei Patienten mit PAH mehr Endothelin produziert wird als in gesunden Lungen [51]. Endothelin-1 wirkt parakrin auf Endothelinrezeptoren vom Typ A und Typ B glatter Gefäßmuskelzellen [51]. Die Aktivierung der Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion und zur Proliferation [51]. Hohe Endothelin-1-Spiegel bei PAH sind prognostisch ungünstig.

Rubens et al. [52] zeigten eine Korrelation zwischen hohen peripher venös gemessenen ET-1-Plasmakonzentrationen und dem PVR ($r = 0,6$; $p < 0,01$), CO ($r = -0,5$; $p < 0,05$), CI ($r = -0,5$; $p < 0,05$) und mPAP ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Hier muss jedoch betont werden, dass die Konzentration im Plasma nicht der ET-1-Konzentration im Lungengewebe entspricht.

Bosentan (Tracleer®) ist ein dualer Endothelinrezeptorantagonist. Er wirkt an ET_A- und ET_B-Rezeptorsubtypen und ist zugelassen für Patienten mit IPAH, PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen und PAH bei kongenitalen Vitien mit NYHA II und III [33, 53-55]. Positive Effekte unter der Therapie sind eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der hämodynamischen Parameter und eine Verzögerung des Krankheitsprozesses [54, 56]. Eine Nebenwirkung dieses Medikamentes ist die hepatotoxische Wirkung, da die Gallensalztransportpumpe reversibel gehemmt wird. Das tritt in 10% der Fälle auf und führt bei 3 - 5% zu einem Abbruch der Therapie [35]. Deshalb sind regelmäßige Kontrollen der Leberwerte essentiell. Zudem kann es zu einer Flüssigkeitsretention mit nachfolgender Gewichtszunahme kommen. Aus diesem Grund sind regelmäßige Gewichtskontrollen notwendig [51]. Bosentan kann des Weiteren eine Enzyminduktion bewirken, wodurch die Plasmaspiegel von Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, Kontrazeptiva und Sildenafil beeinflusst werden [35]. Alternativ zum dualen ERA können auch ET_A-selektive ERA verwendet werden wie Sitaxsentan und Ambrisentan. Sitaxsentan wurde 2006 zur Therapie der IPAH und PAH assoziiert

mit Bindegewbserkrankungen im funktionellen Stadium NYHA III zugelassen und erste positive Behandlungsergebnisse wurden publiziert [57-59]. Auch Ambrisentan ist für Patienten mit IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewbserkrankungen zugelassen und zwar für die funktionellen NYHA-Stadien II und III [60, 61].

Zuletzt ist noch die Substanzgruppe der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren zu nennen, unter welchen besonders Sildenafil hervorzuheben ist, welches 1998 ursprünglich zur medikamentösen Therapie der erektilen Dysfunktion des Mannes zugelassen wurde.

Sildenafil ist für IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewbserkrankungen der funktionellen Stadien II und III zugelassen [33, 62]. Über den Ablauf der NO- und cGMP-Signalkaskade wurde beobachtet, dass hämodynamische Parameter des pulmonalen Systems selektiv durch Sildenafil beeinflusst werden können [63]. In mehreren Studien konnte eine Reduktion des PAP und PVR bei PAH aufgezeigt werden [64-71], ebenso auch eine Reduktion der Muskularisierung pulmonaler Gefäße [71]. Ferner wurde ein direkter antiproliferativer Effekt in der pulmonalen Gefäßbahn beobachtet [72]. Sildenafil zeigte bei Einsatz im Rahmen von Rechtsherzkatheteruntersuchungen einen selektiven Einfluss auf das pulmonale System und eine Verringerung des Verhältnisses von PVR und systemischem vaskulären Widerstand [63]. In einer Studie mit 278 PAH-Patienten im NYHA-Stadium II - IV wurde festgestellt, dass Sildenafil zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit führt [33].

Die empfohlene Dosis beträgt dreimal täglich 20 mg. Jedoch muss die individuelle Dosis ermittelt werden, da in Einzelfällen eine Dosissteigerung vorgenommen werden muss.

Weitere PDE5-Inhibitoren sind Tadalafil und Vardenafil. Tadalafil weist mit 17,5 Stunden eine wesentlich längere Halbwertszeit auf als Sildenafil und Vardenafil, bei denen sie bei etwa 3,5 Stunden liegt [63]. Tadalafil ist ebenfalls für IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewbserkrankungen im funktionellen Stadium II und III zugelassen. Die empfohlene Dosis liegt bei einmalig 40 mg/d p.o. [73]. Jedoch weist nur Sildenafil sowohl einen positiven Effekt durch selektiven Einfluss auf die pulmonale Strombahn als auch auf die Verbesserung der Oxygenierung [74] auf.

Im Rahmen der Therapieoptimierung sind regelmäßige Verlaufskontrollen wie körperliche Untersuchung, Echokardiographie, Lungenfunktionsuntersuchung, 6MW und Laboruntersuchungen wichtig. Auch Rechtsherzkatheteruntersuchungen sollten in determinierten Abständen durchgeführt werden.

Als weitere Therapiemaßnahmen bei PAH kann bei Vorliegen einer schweren Erkrankung eine Ballonatrioseptostomie durchgeführt werden und dient meist als „Bridging“ bis zu einer Lungentransplantation [75]. Hierbei wird ein Rechts-links-Shunt zwischen rechtem und linkem Vorhof herbeigeführt, der zu einer Steigerung des HZV führen soll. Der operative Eingriff ist jedoch mit 5 - 15% Letalität behaftet und wird daher nur im Stadium NYHA IV mit Zeichen einer Rechtsherzdekompensation durchgeführt, wenn keine anderen Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Eine Indikation zur Lungentransplantation ist bei Patienten im Stadium NYHA III oder IV gegeben, für die eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend ist. Die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate nach Lungentransplantation beträgt bei PAH-Patienten 55 bzw. 45% [76].

Als neuer Therapieansatz wird der Einsatz von anderen Phosphodiesteraseinhibitoren, löslichen Guanylatzyklasestimulatoren, Tyrosinkinasehemmern, Rho-Kinaseinhibitoren und Serotoninantagonisten diskutiert.

Dabei wird versucht, auf verschiedenen Ebenen Angriffspunkte für eine medikamentöse Intervention zu finden, wobei vor allem vasodilatatorische und antiproliferative Effekte genutzt werden [77].

Bei den Phosphodiesteraseinhibitoren ist bereits die Hemmung der PDE-5 als Therapie der PAH zugelassen. Es wurde beobachtet, dass die PDE-1 bei Patienten mit PAH hochreguliert ist, wobei sie unter physiologischen Umständen kaum exprimiert wird [78].

Die lösliche Guanylatzyklase spielt im NO-Signalweg eine entscheidende Rolle. Die Steigerung der sGC führt parallel mit NO zu einer erhöhten cGMP-Konzentration, welche eine vasodilatatorische Wirkung hervorruft.

Experimentell wurde gezeigt, dass durch sGC eine Reduzierung des PAP und der rechtsventrikulären Hypertrophie hervorgerufen und auch das Remodelling gebremst werden kann [79]. Die zellulären Umbauvorgänge, wie sie bei der PAH pathophysiologisch vorhanden sind, stellen auch einen Angriffspunkt für Tyrosinkinaseinhibitoren dar. Bei diesen Patienten liegt eine Dysregulation von Wachstumsfaktoren vor. Insbesondere platelet derived growth factor und der PDGF- β -Rezeptor sind vermehrt im Gewebe zu finden. Mittels experimenteller Modelle konnte anhand des PDGF-Rezeptor-Antagonisten Imatinib (Gleevec[®]) eine antiproliferative Wirkung gezeigt werden [80].

Die Rhokinase vermindert die NO-Synthase. Dieser Effekt wurde in humanen Endothelzellen beobachtet. Inhibitoren der Rhokinase verringern die hervorgerufene Vasokonstriktion und

verhindern ein vaskuläres Remodelling, was bereits in Tiermodellen gezeigt werden konnte [81].

Auch Serotonin scheint an der vaskulären Konstriktion und dem Remodelling beteiligt zu sein. Pulmonale Endothelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen exprimieren den 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2B}-Rezeptor, zudem den 5-HT-Transporter.

Eine Hemmung des 5-HTT führte im Tiermodell zu einer Verbesserung des Krankheitszustandes der PAH und zu einem Rückgang des Remodellings [82].

2.2 Biomarker und prognostische Parameter bei pulmonaler Hypertonie

2.2.1 ANP, BNP und NT-proBNP

Die Peptide ANP, BNP und NT-proBNP führen durch ihren Wirkungsmechanismus an den Nieren zur Diurese und bewirken eine Relaxierung der glatten Gefäßmuskulatur [83].

BNP ist das Akronym von „brain natriuretic peptide“, da es ursprünglich in Schweinegehirnen gefunden wurde. Auch die Bezeichnung „B-type natriuretic peptide“ ist üblich.

Die Interpretation der BNP-Werte ist schwierig, da es bisher keine Daten gibt, die die prognostische Wertigkeit bei pulmonaler Hypertonie unterstützen.

Leuchte et al. [84, 85] führten zur Untersuchung der prognostischen Funktion u.a. von BNP verschiedene Studien durch. Auf die Ergebnisse wird unter Punkt 6. Diskussion genauer eingegangen.

Auch für die Prognose von akuten pulmonalen Thromboembolien hat das BNP-Level eine wichtige Aussagefunktion. Bei Einteilung der BNP-Werte von Patienten mit gesicherten pulmonalen Embolien in Tertile zeigten sich in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse im ersten Tertil (0 - 2,5 pmol/l) keine, im zweiten Tertil (2,5 - 21,7 pmol/l) 2 Todesfälle und im dritten Tertil (> 21,7 pmol/l) 9 Todesfälle [86]. Die verstorbenen Patienten wiesen im Median eine BNP-Konzentration von 71,6 pmol/l (47,4 - 117,1), die Überlebenden von nur 8,7 pmol/l (1,5 - 29,3) ($p < 0,001$) auf.

Eine neurohormonale Aktivierung mit Freisetzung natriuretischer Peptide wurde im Rahmen eines Rechtsherzversagens bei verschiedenen Arten von pulmonaler Hypertonie beobachtet [87-89], sowohl bei Patienten mit chronischer [90] als auch mit akuter [86] rechtsventrikulärer Belastung.

Aufgrund dieser Beobachtungen könnten regelmäßige BNP-Messungen für die Beurteilung der Krankheitsentwicklung von PAH nützlich sein [91].

Des Weiteren korrelierte BNP mit der Prognose von Patienten mit IPAH und assoziierten Formen von pulmonaler Hypertonie [84, 87, 92], darüber hinaus zeigten die BNP- und ANP-Werte eine Korrelation mit den hämodynamischen Parametern mRAP, mPAP, CO und TPR [92]. Dies wird ebenfalls unter Punkt 6. Diskussion ausführlicher erläutert.

Da BNP nur eine kurze Halbwertszeit aufweist, sollten die Proben zügig aufbereitet werden. Das bei der Spaltung von proBNP neben BNP anfallende Bruchstück NT-proBNP hat eine signifikant längere Halbwertszeit als BNP, da es nicht im Blut metabolisiert und nur über die Nieren ausgeschieden wird [93].

2.2.2 Endothelin-1

Es gibt zwei Endothelin-Rezeptorisoformen: zum einen ET_A, welche vor allem in glatter Gefäßmuskulatur lokalisiert ist und zum anderen ET_B, die sowohl von Gefäßendothelzellen als auch in arteriellen glatten Muskelzellen gebildet wird. Die Aktivierung beider Rezeptorsubtypen führt zu einer Vasokonstriktion und Zellproliferation. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie können die ET-Konzentrationen im Plasma erhöht sein [52, 83, 94, 95].

Rubens et al. [52] konnten in ihrer Untersuchung mit PH-Patienten signifikante Korrelationen zwischen hohen ET-1-Plasmakonzentrationen aus peripher venösem Blut und den hämodynamischen Parametern PVR ($r = 0,6$; $p < 0,01$), PAP_{mean} ($r = 0,7$; $p < 0,01$) und CO ($r = -0,5$; $p < 0,05$) aufzeigen.

2.2.3 Von-Willebrand-Faktor-Antigen

Konzentrationserhöhungen von vWF-Antigen als Maß für die Zellschädigung der Endothelzellen wurden bei verschiedenen Erkrankungen beschrieben, u.a. auch bei PH [96].

In einer Studie mit PH-Patienten verschiedener Ätiologien und NYHA-Stadien III und IV wurden bei den Verstorbenen höhere Konzentrationen an vWF-Antigen gemessen als bei den Überlebenden ($256 \pm 85,3\%$ gegenüber $132,0 \pm 59,3\%$, $p < 0,0001$).

Die Werte der PH-Patienten waren mit $166,3 \pm 87,0\%$ gegenüber denen der Kontrollgruppe erhöht $87,7 \pm 22,7\%$ ($p < 0,001$) [97].

2.2.4 Harnsäure

Harnsäure ist das Endprodukt im Purinmetabolismus. Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Harnsäurespiegel bei pulmonaler Hypertonie mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert [98-100].

In einer Studie von Nagaya et al. [98] wurden bei den untersuchten PH-Patienten signifikant höhere Harnsäure-Spiegel gemessen als bei der Kontrollgruppe ($7,5 \pm 2,5$ versus $4,9 \pm 1,2$

mg/dl, $p < 0,001$). In der Überlebensanalyse dargestellt durch Kaplan-Meier-Kurven wiesen nach Dichotomisierung nach dem geschlechtsspezifischen Median (Frauen: 6,4 mg/dl; Männer: 8,9 mg/dl) Patienten mit höheren Harnsäure-Spiegeln eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate auf (log-rank-Test, $p < 0,01$).

Der Harnsäurespiegel ist abhängig vom Alter und Geschlecht und wird durch Nierenfunktionsstörung und diuretische Therapie beeinflusst [83].

2.2.5 Troponin T

Troponin T und I sind schon als prognostische Marker bei akutem Koronarsyndrom etabliert [101], die prognostische Rolle bei pulmonaler Hypertonie wird noch untersucht [83].

In einer Studie mit PAH- und inoperablen CTEPH-Patienten zeigte sich bei denen mit Troponin T-positiven Werten (Troponin T $\geq 0,01$ ng/ml) eine schlechtere 2-JÜR in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse gegenüber denen mit Troponin T-negativem Ergebnis (29% versus 81%; log-rank-Test; $p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse stellte sich Troponin T als ein unabhängiger prognostischer Parameter heraus (HR = 3,89; KI = 1,18 - 20,29; $p = 0,03$) [102].

Problematisch ist die frühzeitige Erkennung von PH, vor allem bei gleichzeitig vorliegenden Herz- und Nierenerkrankungen.

2.2.6 ADMA

Asymmetrisches Dimethylarginin wird über die Nieren ausgeschieden. Bei Fehlfunktion akkumuliert es dort. ADMA wird durch das Enzym Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase metabolisiert, dessen Aktivität durch Homocystein gehemmt wird [103].

Bei Patienten mit IPAH ist die ADMA-Konzentration signifikant höher als in einer gesunden Vergleichsgruppe ($0,53 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/l}$ versus $0,36 \pm 0,05$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$) [104]. In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich ADMA als unabhängiger prognostischer Parameter ($r = 0,29$; $p < 0,039$).

In einer anderen Studie wurde bei 135 Patienten mit CTEPH die ADMA-Konzentration bestimmt, die im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht war (0,62 versus 0,51 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,0002$) [105]. In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse hatten Patienten mit einem ADMA-Wert $\geq 0,64$ $\mu\text{mol/l}$, welcher in der ROC-Analyse der Wert mit der größten AUC

war, ein signifikant schlechteres Überleben als diejenigen mit einem niedrigeren Wert ($p < 0,0001$).

2.2.7 cGMP

Die Plasma- und Urinkonzentration von cyclischem Guanosinmonophosphat korreliert mit der Plasmakonzentration von natriuretischen Peptiden [106, 107].

Bodgan et al. [108] ermittelten bei den von ihnen untersuchten Patienten mit IPAH eine signifikant erhöhte Konzentration von cGMP gegenüber der Kontrollgruppe (251 nmol/mmol Kreatinin versus 51 nmol/mmol Kreatinin; $p = 0,001$).

2.2.8 D-Dimere

Bei Patienten mit PAH findet sich häufig eine in-situ-Thrombosierung und in der Folge eine Erhöhung der D-Dimere [83, 109-111].

Shitrit et al. [109] ermittelten bei ihren untersuchten IPAH-Patienten signifikant erhöhte D-Dimer-Konzentrationen gegenüber der Kontrollgruppe (473 ± 109 ng/ml versus 182 ± 103 ng/ml, $p < 0,001$).

2.2.9 CI als prognostischer Faktor bei PH

Miura et al. [112] untersuchten die prognostische Wertigkeit des Parameters CI.

Die Ergebnisse der Studie werden im Rahmen der Diskussion (Punkt 6.) aufgeführt.

2.2.10 Klinische und hämodynamische Parameter bei PAH

Ebenfalls eine prognostische Bedeutung haben der 6MW und echokardiographisch ermittelte Werte wie TAPSE [113] und RAP, der unter Normalbedingungen dem zentralen Venendruck von 5 - 10 mmHg entspricht [7].

Auch für den 6MW wurde eine prognostische Funktion u.a. von Miyamoto et al. [114] für Patienten mit IPAH beschrieben. Patienten mit einer idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie legten eine Strecke von 297 ± 188 m gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe zurück, die 655 ± 91 m erreichte ($p < 0,001$).

Als Mittelwert der vom Patientenkollektiv zurückgelegten Strecke wurde 332 m ermittelt. Die Gruppe unterhalb dieses Mittelwertes zeigte eine signifikant erniedrigte Überlebensrate ge-

genüber der Gruppe mit Werten oberhalb des Mittelwertes in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse auf (log-rank-Test; $p < 0,001$).

Auch spiroergometrisch erfasste Parameter wie die maximale oder höchste Sauerstoffaufnahme unter Belastung, Blutdruckverhalten unter Belastung und die Beziehung zwischen Ventilation und CO_2 -Abgabe (VE/VCO_2 -Slope) haben eine wichtige Bedeutung bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes.

Die maximale Sauerstoffaufnahme erfüllt eine prognostische Funktion, was von Wensel et al. [115] untersucht wurde. Weiterführende Erläuterungen zu dieser Studie sind unter Punkt 6. Diskussion zu finden.

In einer Untersuchung von Groepenhoff et al. [116] wiesen Patienten mit einer $\text{peak VO}_2 > 13,2 \text{ ml/kg/min}$ ein signifikant höheres kumulatives Überleben auf ($p < 0,05$).

Bei Betrachtung der hämodynamischen Werte hinsichtlich der prognostischen Funktion konnten Sandoval et al. [117] zum einen für einen erhöhten mittleren rechtsatrialen Druck, zum anderen für einen erniedrigten Cardiac Index sowohl in der univariaten Analyse (mRAP: $\text{HR} = 3,87$; $\text{KI} = 1,59 - 9,44$; $p = 0,004$ bzw. CI : $\text{HR} = 4,20$; $\text{KI} = 1,18 - 44,9$; $p = 0,027$), als auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (mRAP: $\text{HR} = 4,30$; $\text{KI} = 1,20 - 15,4$; $p = 0,02$ bzw. CI : $\text{HR} = 11,4$; $\text{KI} = 1,32 - 94,4$; $p = 0,02$) ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der prognostischen Funktion erzielen.

Sitbon et al. [5] zeigten, dass paradoxerweise ein $\text{mPAP} < 65 \text{ mmHg}$ und ein $\text{mRAP} \geq 12 \text{ mmHg}$ bei Patienten mit einer medikamentösen Behandlung mit Epoprostenol ein schlechteres Outcome¹ in der univariaten Analyse (mPAP: $\text{HR} = 1,72$; $\text{KI} = 1,04 - 2,86$; $p = 0,036$ bzw. mRAP: $\text{HR} = 2,74$; $\text{KI} = 1,58 - 4,85$; $p = 0,0003$) bewirkten, in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich nur der mRAP als unabhängiger signifikanter prognostischer Parameter (keine Werte angegeben).

Aufgrund der unterschiedlichen Studienlage und verschiedenen untersuchten Patientenkollektive ist es schwierig, bestimmten hämodynamischen Parametern eine definitive Prognosefunktion zusprechen zu können.

Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass bei IPA-H-Patienten ein erhöhter mRAP, ein erhöhter mPAP und ein erniedrigter CI signifikant prognostische Wertigkeit bezüglich eines erhöhten Risikos zu versterben aufwiesen. Ein erhöhter mRAP war stets ein signifikanter Prädiktor für Überleben, so dass ihm sicherlich die größte Gewichtung zukommen kann.

¹ Outcome: Ergebnis, Resultat hinsichtlich der Prognose

2.2.11 Klinische und hämodynamische Parameter bei CTEPH

In der Subgruppe CTEPH gibt es bisher nicht so viele verfügbare Daten hinsichtlich untersuchter Prognosefaktoren. Jedoch wurde in Studien der mPAP als Faktor mit stark prädiktiver Funktion hinsichtlich des Überlebens beschrieben [118, 119].

Riedel et al. [118] zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der 5-JÜR bei CTEPH-Patienten mit mPAP $<$ bzw. \geq 30 mmHg auf ($p < 0,02$). Die Mortalitätsrate stieg mit Zunahme des mPAP an.

Bei medikamentös therapierten CTEPH-Patienten zeigte sich der mPAP ebenfalls als ein wichtiger Prognosefaktor. Die überlebenden Patienten wiesen einen mPAP von 30 ± 15 mmHg gegenüber den verstorbenen mit 51 ± 21 mmHg ($p = 0,004$) auf.

In der univariaten Cox-Regressionsanalyse erzielte der mPAP ein statistisch signifikantes Ergebnis als unabhängiger prognostischer Parameter ($\text{Chi}^2 = 4,18$; $p = 0,04$).

Saouti et al. [120] beschrieben in ihrer Studie an inoperablen CTEPH-Patienten den Stellenwert des 6MW als prognostischen Parameter. Hierzu werden Ausführungen unter Punkt 6. Diskussion gemacht.

2.3 Kreatinin und Kreatininclearance

Um die exkretorische Nierenfunktion abschätzen zu können, bedient man sich meist endogener Markersubstanzen, die nur glomerulär filtriert und nicht tubulär sezerniert oder resorbiert werden. Die Bildung und renale Elimination sollten im Gleichgewicht stehen. Dabei ist es wichtig, dass sich die Marker frei im Extrazellularraum befinden und eine signifikante Eiweißbindung bzw. ein extrarenaler Abbau ausgeschlossen werden [121].

Kreatinin hat ein Molekulargewicht von 113 Dalton, entsteht als Abbauprodukt von Kreatin im Muskelstoffwechsel und eignet sich als endogener Marker, um die Nierenfunktion bestimmen zu können [121]. Im Kindesalter ist die Produktion von Kreatinin bei alters- und größennormalem Gewicht proportional zur Körperlänge [122]. Jedoch gibt es gewisse Einschränkungen, da ein Teil des mit der Nahrung aufgenommenen Kreatins und Kreatinins resorbiert wird und im Serum erscheint [122, 123]. Aus diesem Grund ist eine fleischarme Ernährung einen Tag vor der Untersuchung und während der Messung der Kreatininclearance wichtig, damit Interferenzen vermieden werden können.

Kreatin, die Vorstufe von Kreatinin, wird in Nieren, Pankreas und Leber gebildet. Es gelangt über das Blut in die Muskulatur. Dort wird es durch Phosphorylierung in eine speicherbare Form umgewandelt. So steht es als Energielieferant für Muskelaktivität zur Verfügung und wird dadurch dephosphoryliert. Die anfallende Kreatininmenge ist von der Muskelmasse abhängig und unterscheidet sich sowohl inter- als auch intraindividuell in Langzeitbeobachtungen [124].

Eine weitere Einschränkung für die Verwendung von Kreatinin als endogener Marker zur Messung der glomerulären Filtrationsrate besteht im sogenannten „kreatininblinden“ Bereich bei einer GFR zwischen 40 und 80 ml/min/1,73 m² [125], in dem die Kreatininkonzentration bei einer herabgesetzten GFR noch nicht ansteigt. Kreatinin wird mit abnehmender GFR zunehmend im proximalen Tubulus sezerniert.

Trotz dieser Probleme wird Kreatinin im klinischen Alltag als Marker zur GFR-Bestimmung eingesetzt.

Bei Erwachsenen gibt es eine stärkere Beziehung zwischen der Kreatininclearance und dem Körpergewicht, was durch die Formel nach Cockcroft und Gault ausgedrückt wird. Diese berücksichtigt die mit einem erhöhten Körpergewicht assoziierte höhere und mit steigendem Alter verminderte Kreatininbildung [126].

Formel nach Cockcroft und Gault:

$$Cl_{\text{Krea}} [\text{ml/min}] = \frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) * \text{Körpergewicht [kg]} * (0,85 \text{ bei Frauen})}{72 * \text{Kreatinin}_{\text{Serum}} [\text{mg/dl}]}$$

In neueren Arbeiten wurde von Levey et al. die MDRD-Formel entwickelt, bei der Korrekturfaktoren mit einbezogen werden. Diese Formel ist jedoch z.B. nicht für Kinder, Probanden ohne vorherige Testung auf das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung, Schwangere, Patienten mit Typ I Diabetes und Patienten mit einem Alter über 70 Jahren validiert worden. Die GFR wird hier auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² bezogen, was bei Patienten mit einer wesentlich höheren oder geringeren Oberfläche angepasst werden sollte. Auch für eine Dosisanpassung von Medikamenten scheint diese Berechnung zur Einschätzung der Nierenfunktion ungeeignet zu sein [127].

MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease):

$$GFR [\text{ml/min/1,73 m}^2] = 186 * \text{Serumkreatinin [mg/dl]}^{-1,154} * \text{Alter [Jahre]}^{-0,203} * 0,742 \text{ (falls weiblich)} * 1,210 \text{ (für afro-amerikanische Ethnizität)}$$

Das Vorliegen einer renalen Dysfunktion bei gleichzeitigem Bestehen einer PH ist von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der Prognose. Durch die übermäßige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der damit verbundenen Sympathikusüberlegenheit kann es aufgrund von Flüssigkeitsretention und geringem venösen Pooling zu einer Erhöhung des rechtsatrialen Druckes und damit auch zu einer vermehrten Belastung des rechten Ventrikels kommen. Dies begünstigt eine rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion. Den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und hämodynamischen Parametern bei Vorliegen von PAH wurde von Shah et al. [128] untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie sind u.a. inhaltlicher Bestandteil der Diskussion (s. Punkt 6.).

2.4 Cystatin C

Cystatin C ist ein 13,3 Kilodalton großes niedermolekulares, nicht-glykolisiertes und basisches Protein, das aus 120 Aminosäuren besteht und vermutlich eine ellipsenartige Form besitzt [129].

1961 beschrieben Clausen et al. Cystatin C erstmals als alkalisches Protein im Liquor [130]. Die Aminosäuresequenz von humanem Cystatin C war 1981 vollständig bekannt [129] und wurde 1984 erstmals von Barrett AJ beschrieben.

Die Promotorregion am 5'-Ende weist Züge eines „Housekeeping-Genes“ auf, welches keiner kurzfristigen Regulation unterliegt und reich an Cytosin und Guanin ist [131].

Cystatin C ist ein Protease-Inhibitor und reguliert Proteasen wie z.B. Kathepsine, die aus Lysosomen freigesetzt werden und wird von nahezu allen menschlichen kernhaltigen Zellen gebildet. Es wird frei glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus rückresorbiert und metabolisiert. Es existieren keine alters-, geschlechts- und rassenspezifischen Normwerte. In Tabelle 5 werden Referenzbereiche aufgeführt [132]. Eine Angabe der Cystatin C-Konzentration in Quartilen ist ebenfalls bekannt [129].

Die mRNA von Cystatin C wurde sowohl bei Mensch und Tier in unterschiedlichen Konzentrationen in allen Geweben nachgewiesen [133, 134]. Die höchsten Werte findet man beim Menschen im Ejakulat (49 mg/l) und Liquor (7,2 mg/l) [135].

Cystatin C hat unter anderem eine Funktion zum Schutz von Spermien [136] und hemmt die Virusreplikation, beispielsweise bei Herpes Simplex Virus [137].

Es gibt drei große Gruppen von Cystatinen: Die Typ-1-Cystatine (= Stefine) sind intrazelluläre Proteine wie Cystatin A und B, bei den Typ-2-Cystatinen handelt es sich um extrazelluläre Inhibitoren wie Cystatin C, D, E/M, F, G, H, S, SA und SN, die Typ-3-Cystatine sind Kininogene [138].

Physiologischerweise findet man bei Frühgeborenen und Neugeborenen infolge einer relativen Nierenunreife eine erhöhte Cystatin C-Konzentration, bis zum 50. Lebensjahr fällt sie kontinuierlich ab und steigt mit zunehmender altersbedingter Einschränkung der GFR wieder an [132].

Cystatin C ist ein sensibler Marker der GFR aufgrund seiner höheren diagnostischen Sensitivität gegenüber Kreatinin [139] auch im „kreatininblinden“ Bereich, da es bereits schon bei einer Einschränkung der GFR zwischen 80 und 40 ml/min zu einem Anstieg der Cystatin C-Konzentration kommt [132].

Obwohl die Plasma-Cystatin C-Konzentrationen vor den Kreatininwerten bei Patienten mit fortschreitender Nierenerkrankung ansteigen, zeigte sich Plasma-Cystatin C nicht als prädiktiver Faktor für ein akutes Nierenversagen [140].

Die Gabe von hochdosierten Glucocorticoiden scheint die Konzentration von Cystatin C zu beeinflussen. Risch et al. [141] untersuchten die Auswirkung einer immunsuppressiven Therapie auf den Cystatin C-Spiegel, wobei Patientenkollektive mit niedrig-dosierten Glucocorticoiden, Cyclosporin A und Azathioprin kombiniert oder mit hoch-dosierten Glucocorticoiden in der Therapie analysiert wurden. In der zuletzt genannten Gruppe wurden die höchsten Cystatin C-Konzentrationen gemessen, angegeben als Median und Interquartile range mit 2,69 mg/l (2,34 - 3,5 IR). Im Vergleich dazu erreichte die Gruppe, welche mit Cyclosporin A behandelt wurde, eine Konzentration von 1,50 mg/l (1,19 - 1,83 IR), die kombiniert therapierte Gruppe mit Cyclosporin A und Azathioprin 1,63 mg/l (1,42 - 2,06 IR) und das Kollektiv mit niedrig-dosierten Glucocorticoiden 1,92 mg/l (1,73 - 2,44 IR).

Indikationen zur Cystatin C-Bestimmung sind einerseits ein Screening auf bzw. die Feststellung von akuten oder chronischen Nierenerkrankungen sowie bestehende Erkrankungen mit möglicher Nierenbeteiligung, Patienten mit Hämodialyse oder Zustand nach Nierentransplantation, ebenso die Medikation mit potentiell nephrotoxischen Substanzen und ferner auch die Früherkennung einer Präeklampsie [132].

In mehreren Studien erfüllte Cystatin C die Funktion eines Risikomarkers für die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen [142-146]. Die Ergebnisse werden unter Punkt 6. Diskussion ausführlich erläutert.

Wilson et al. [147] untersuchten die Aussagekraft von β_2 -Mikroglobulin als Biomarker bei pAVK. Sie fanden bei Patienten mit pAVK und einem ABI < 0,90 u.a. auch eine höhere Cystatin C-Konzentration von $4,80 \pm 0,29$ mg/l gegenüber dem Kollektiv ohne pAVK mit $3,66 \pm 0,14$ mg/l ($p = 0,001$).

Chapman et al. [148] konnten in vitro das Vorhandensein von Cystatin C in humanem Sekret nachweisen, welches mittels bronchoalveolärer Lavage gewonnen wurde, ebenso, dass Cystatin C von Alveolarmakrophagen exprimiert wird.

Warfel et al. [149] beschrieben bei Rauchern einen Anstieg der Cystatin C-Konzentration um 74% gegenüber Nichtrauchern.

Interessant ist auch die Untersuchung von Takeyabu et al. [150] hinsichtlich der Auswirkung einer Proteasen-Antiproteasen-Imbalance auf die Emphysementwicklung.

Cystatin C hemmt physiologischerweise Kathepsin L. Untersucht wurden Nichtraucher, Raucher mit und ohne Emphysem.

Für Cystatin C konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) hinsichtlich erhöhter Konzentrationen bei Rauchern mit Emphysem ($0,54 \pm 0,07 \mu\text{g} * \text{mg Albumin}^{-1}$) gegenüber Rauchern ohne Emphysem ($0,31 \pm 0,04 \mu\text{g} * \text{mg Albumin}^{-1}$) nachgewiesen werden.

Kathepsin L zeigte bei diesen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied, jedoch zwischen der Gruppe der Raucher ohne Emphysem ($0,29 \pm 0,07 \mu\text{g} * \text{mg Albumin}^{-1}$) und den Nichtrauchern ($0,17 \pm 0,04 \mu\text{g} * \text{mg Albumin}^{-1}$) mit $p < 0,05$.

Rauchen ist bei der Emphysementstehung als Risikofaktor zu werten, da es zu einer vermehrten Anreicherung von Makrophagen und Neutrophilen in der Lunge und damit zu einer Freisetzung proteolytischer Enzyme kommt, die das Lungengewebe auflösen und zur Entstehung eines Emphysems führen [151].

Im Umkehrschluss ist nach den erhobenen Daten von Takeyabu et al. [150] im beobachteten Patientenkollektiv davon auszugehen, dass niedrige Konzentrationen von Cystatin C nicht zu einem pulmonalen Emphysem prädisponieren.

Tabelle 5 **Referenzbereiche für Cystatin C [132]**

bis 1 Jahr	0,59 - 1,97 mg/l
bis 18 Jahre	0,50 - 1,27 mg/l
bis 50 Jahre	0,53 - 0,95 mg/l
> 50 Jahre	0,58 - 1,05 mg/l

2.5 Cystatin C, Kreatinin und Kreatininclearance im Vergleich

Ein Vorteil der Cystatin C-Bestimmung gegenüber der Kreatininmessung ist, dass die Konzentration fast ausschließlich von der GFR abhängig ist, unabhängig von Geschlecht, Alter, Muskelmasse und Ernährung. Dies spricht für eine relativ konstante Produktion [132].

Jedoch wird eine mögliche Abhängigkeit der Konzentration von Körpergewicht und Rauchen diskutiert [152, 153].

Es gibt aber keine Störungen durch Metabolite und Medikamente, die einen Einfluss auf die Kreatininkonzentration haben wie zum Beispiel Bilirubin, ein hoher Blutzucker, Ketone, Cyclosporin, Cephalosporine oder Acetylsalicylsäure, ebenso beeinträchtigen inflammatorische Prozesse oder Malignome mit Ausnahme von Autoimmunerkrankungen die Cystatin C-Konzentration, soweit bislang bekannt ist, nicht [132].

Vor allem für pädiatrische Patienten ist diese Bestimmungsmethode geeignet [132].

Die intraindividuellen Unterschiede von Serumkreatinin, Kreatininclearance und Serum-Cystatin C wurden über fünf Monate an 31 gesunden Personen untersucht, wobei sich niedrige intraindividuelle Unterschiede bei Serum-Kreatinin und Serum-Cystatin C fanden. Für diagnostische Zwecke sollte jedoch weiterhin auch Kreatinin bestimmt werden, da Cystatin C allein oftmals nicht schnell genug zu untersuchen und in seiner Bestimmung kostenintensiver ist [154].

Es gibt jedoch ein Problem beim Ausdrücken der GFR durch Plasma-Cystatin C, da die GFR in ml/min, Cystatin C jedoch in mg/l gemessen wird. Bisher sind dafür keine Umrechnungsformeln bekannt. Daher führten Larsson et al. [129] in einer Studie einen Vergleich zwischen Plasma-Kreatinin und Cystatin C mit der Iohexalclearance durch, wobei eine stärkere Korrelation ($p < 0,0001$) zwischen Cystatin C und der Iohexalclearance ($r^2 = 0,91$) als zwischen Kreatinin und Iohexal ($r^2 = 0,84$) gefunden wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden folgende Umrechnungsformeln entwickelt, um Cystatin C [mg/l] als GFR [ml/min] auszudrücken:

1. $GFR \text{ (ml/min)} = 74,8 \times (\text{Cystatin C}) \text{ [mg/l]}^{-1,333}$ (Dade Behring, Marburg, BRD)
2. $GFR \text{ (ml/min)} = 89,12 \times (\text{Cystatin C}) \text{ [mg/l]}^{-1,675}$ (DAKO, Glostrup, Denmark) [155]

Weil Standardisierungen bisher fehlen, können die Formeln nur testspezifisch verwendet werden.

2.6 Niereninsuffizienz-Stadieneinteilung

Die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz lassen sich wie folgt einteilen (s. Tabelle 6):

Tabelle 6 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (National Kidney Foundation) [156]

Stadium	Bezeichnung	GFR [ml/min/1,73 m ²]	Prävalenz N (%)	Aufgaben/Therapie
0	Erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz	≥ 60 (mit Risikofaktoren für ein chronisches Nierenversagen)	-	Screening, Prophylaxe der Niereninsuffizienz
1	Nierenschädigung bei normaler oder erhöhter GFR	≥ 90	5.900.000 (3,3)	Diagnostik und Therapie von Begleiterkrankungen, Progression und kardiovaskuläres Risiko vermindern
2	Nierenschädigung mit milder Erniedrigung der GFR (volle Kompensation)	60 - 89	5.300.000 (3,0)	Wie 1
3	Moderat herabgesetzte GFR (kompensierte Retention)	30 - 59	7.600.000 (4,3)	Zusätzlich Diagnostik und Therapie der Komplikationen
4	Stark herabgesetzte GFR (dekompensierte Retention)	15 - 29	400.000 (0,2)	Vorbereitung der Nierenersatztherapie

5	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)	300.000 (0,1)	Nierenersatztherapie (wenn Urämie vorhanden)
---	----------------	---------------------	------------------	---

2.7 Ziele und Fragestellungen

Die Fragestellungen dieser Arbeit sind:

- Ist die Plasma-Cystatin C-Konzentration ein Prädiktor hinsichtlich des Überlebens von Patienten unterschiedlicher Ätiologien von pulmonaler Hypertonie?
- Mit welchen laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern zeigt Cystatin C eine Korrelation bei PH-Patienten?
- Mit welchen laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern zeigt Kreatinin eine Korrelation im Rahmen einer internen Kontrolle?

3. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden retrospektiven Studie schließt 165 Patienten ein, darunter jeweils 55 Fälle mit CTEPH, CVD und IPAH (s. Stellungnahme der Ethikkommission, Sitzung vom 27.09.2012, AZ.: 151/12).

Bei fünf Patienten wurde bereits vor dem Untersuchungszeitpunkt eine Niereninsuffizienz festgestellt, wovon einer eine Niereninsuffizienz im Stadium II aufwies und sich vier Patienten im Stadium III mit kompensierter Retention befanden (s. Tabelle 6). Da die Anzahl der Fälle sehr gering ist, wurde dieser Punkt in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

Bei den Patienten wurden in unserer Klinik unter stationären Bedingungen Rechtsherzkatherunter Untersuchungen durchgeführt, bei denen entweder die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie gestellt oder der Krankheitsverlauf dokumentiert wurde.

Hierfür war das schriftliche Einverständnis erforderlich, welches beinhaltete, dass Blutproben während der invasiven Untersuchung gewonnen und zur weiteren Aufbereitung verwendet werden dürfen.

Die Auswahl der Patientenkollektive erfolgte in der jeweiligen Subpopulation zufällig und unabhängig von Alter, Geschlecht oder bestehenden Vorerkrankungen.

Wir entschieden uns für die Untersuchung der nachfolgenden drei ätiologischen Gruppen, da sich diese hinsichtlich der Entstehungsursache der PH grundsätzlich unterscheiden und bisher in der Literatur z.T. divergente Überlebenswahrscheinlichkeiten beschrieben wurden.

Bei den Patienten mit CTEPH liegt ein akutes Ereignis im Sinne einer Lungenembolie zugrunde.

Die Subgruppe der IPAH schließt hingegen per definitionem andere zugrunde liegende Erkrankungen aus. In der Ätiologie der CVD besteht eine Systemerkrankung, die ursächlich für die Entwicklung des Lungenhochdruckes ist.

Auf die einzelnen Ätiologien wird im Folgenden detaillierter eingegangen.

3.1 CTEPH

Das Risiko für die Entwicklung einer CTEPH nach stattgehabter idiopathischer Lungenembolie liegt nach aktueller Datenlage bei Erstereignis unter 1% im 3-Jahres-Follow-up [157].

Die jährliche Inzidenz einer Lungenembolie liegt in westlichen Ländern bei 2 - 3 Fällen/10.000 Einwohner [158]. Exakte Zahlen zu Prävalenz und Inzidenz der Lungenembolie in Deutschland liegen nicht vor. Je nach diagnostischem Procedere und untersuchter Population variieren die Ergebnisse.

Das symptomfreie Intervall zwischen dem Auftreten einer Lungenembolie und der Entwicklung einer CTEPH kann mehrere Monate bis Jahrzehnte betragen [159]. Die pathophysiologische Genese ist jedoch noch nicht geklärt. Es ist nicht bekannt, ob rezidivierende Lungenembolien das Krankheitsbild der CTEPH hervorrufen oder ob ein Ereignis hierfür ausreicht. Es sind auch andere prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer CTEPH verantwortlich, jedoch ist eine vermutete Gerinnungsstörung nicht gehäuft zu finden. Wolf et al. [160] wiesen bei 10 - 20% der untersuchten CTEPH-Patienten mit Thrombosen ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom nach. Auch erhöhte Faktor-VIII- und von-Willebrand-Faktorkonzentrationen können prädisponierend wirken [161]. Eine hämolytische Anämie kann neben chronischen Entzündungen als Risikofaktor fungieren. Im therapeutischen Ansatz besteht die Möglichkeit einer chirurgischen pulmonalen Thrombendarteriektomie. Deshalb sollte bei Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie eine CTEPH ausgeschlossen werden. Unbehandelt ist die Prognose schlecht. Die 5-JÜR beträgt bei einem Patienten mit einem mPAP zwischen 30 und 40 mmHg 50%, bei einem mPAP zwischen 41 und 50 mmHg 30% und ab einem mPAP über 50 mmHg nur noch 10% [118, 162].

3.2 CVD

CVD ist die Abkürzung für „collagen vascular disease“ und ist eine assoziierte Form der PAH.

Von der Erkrankung sind Patienten mit Sklerodermie, Mischkollagenose und Lupus erythematoses betroffen.

Bei dieser Form der PAH sind noch mehr Frauen betroffen als bei der IPAH, es findet sich hier ein prozentualer Anteil von 79% gegenüber 62,1% [163].

Besonders Entzündungsreaktionen scheinen bei dieser kollagen-vaskulären Erkrankung eine Rolle zu spielen [164].

Patienten werden im Rahmen des Screenings bei systemischer Sklerodermie unter anderem auf eine Lungenbeteiligung hin untersucht, denn oft wird diese Organbeteiligung erst bei bereits bestehender Dyspnoe durch Pneumologen oder Kardiologen erkannt. Deshalb sollte bei auffälligen Patienten bereits frühzeitig eine echokardiographische Untersuchung zum PAH-Screening durchgeführt werden [165]. Es wird zwischen Patienten mit isolierter pulmonaler Hypertonie und sekundärer pulmonaler Hypertonie im Rahmen einer ausgeprägten Lungenfibrose unterschieden.

Am häufigsten ist die CVD mit einer systemischen Sklerose vergesellschaftet [166], in 10 - 33% der Fälle kommt es in der Folge zur Entwicklung einer PH [167, 168]. Innerhalb der systemischen Sklerose scheint die limitierte Form stärker mit PH assoziiert zu sein, die diffuse Form tritt vermehrt bei Lungenfibrose auf.

Patienten mit ISSc zeigen symptomatische Zeichen eines CREST-Syndroms und haben in 70% der Fälle Antizentromer-Autoantikörper. Bei der dSSc treten begleitend Ödeme auf und eine Beteiligung der inneren Organe [169].

Im Jahre 2006 war im Deutschen Netzwerk für Systemische Sklerodermie bei 14,6% der Patienten eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert worden.

Das DNSS hat zur Diagnostik einer PAH bei Patienten mit Sklerodermie die Empfehlung ausgesprochen, jährlich eine transthorakale Echokardiographie durchführen zu lassen. Bei einem diagnostizierten sPAP > 35 mmHg sollte invasiv mittels Rechtsherzkatheter weiteruntersucht werden, grenzwertige Fälle mit einem sPAP zwischen 25 und 30 mmHg sollten nach sechs Monaten eine erneute transthorakale echokardiographische Untersuchung erhalten.

Bei dieser Form der PAH handelt es sich pathophysiologisch um eine Vaskulopathie bei systemischer Sklerodermie [165], bei der auch andere Organsysteme betroffen sein können wie beispielsweise die Nieren. Diese eventuell vorhandenen Begleitsymptome sind für die therapeutische Intervention von Bedeutung.

So können beispielsweise Patienten mit Raynaud-Symptomatik von Calciumantagonisten, Prostazyklinen und PDE5-Inhibitoren profitieren.

Eine immunsuppressive Therapie sollte nur bei einer vorliegenden PAH mit Lungenfibrose angestrebt werden, die dann vorzugsweise mit Cyclophosphamid behandelt wird. Randomisierte Studien zeigten hier eine Rückbildung der Lungenfibrose und eine Verbesserung der Überlebenszeit [170].

Je nach vorliegender Form der kollagen-vaskulären Erkrankung haben die Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Mukerjee et al. führten 2003 eine Studie an insgesamt 794 Patienten mit systemischer Sklerose durch. Patienten, die zugleich einen mPAP > 54 mmHg aufzeigten, hatten eine 1-JÜR von 61% [171].

In einem direkten Vergleich zwischen 20 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses und 34 Patienten mit IPAH zeigte sich in der Gegenüberstellung der 3-JÜR ein schlechteres Outcome für die Lupus-Patienten mit 44,9% gegenüber 73,4% bei den IPAH-Patienten, die 5-JÜR betrug bei den Patienten mit Lupus 16,8% und bei den Patienten mit IPAH 68,2% [172].

In einer anderen Studie mit 33 IPAH-Patienten und 22 PAH-Patienten mit sklerodermalen Erkrankungen hatte letztere genannte Gruppe ein höheres Mortalitätsrisiko ($HR = 2,9$; $KI = 1,1 - 7,8$; $p = 0,03$) [173].

3.3 IPAH

Die idiopathische pulmonale Hypertonie stellt eine Untergruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie dar. Bei der IPAH sind mögliche Auslöser oder zugrunde liegende Erkrankungen ausgeschlossen. Die Lebenserwartung ohne spezifische Therapie liegt bei ca. drei Jahren im Median nach Diagnosestellung [174]. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, v.a. in den ersten Monaten nach einer Entbindung.

Die National Institutes of Health registrierten im Zeitraum 1981 bis 1985 194 Patienten mit IPAH. Retrospektiv lag die geschätzte Überlebenszeit im Median bei 2,8 Jahren, die Überlebensraten betrugen nach 1 Jahr 68%, nach 3 Jahren 48% und nach 5 Jahren 34% [31].

In einer Untersuchung von Humbert et al. aus dem Jahre 2006 lag die 1-JÜR bei 89,3% in einem Patientenkollektiv mit 56 Patienten, wobei hier IPAH, erbliche PAH und Appetitzügler-assoziierte Form mit einbezogen wurden [163]. In einer Studie an 72 chinesischen Patienten mit IPAH und erblicher PAH ermittelten Jing et al. eine 1-JÜR von nur 68% und eine 5-JÜR von 20,8% [175].

Eine Studie aus Mexiko mit 61 IPAH-Patienten ergab eine mittlere Überlebenszeit von $25,9 \pm 20,7$ Monate [117].

In Japan wurde unter 223 Patienten mit IPAH eine mediane Überlebensrate von 33 Monaten ermittelt [176].

Therapeutisch profitieren Patienten mit IPAH von einer Epoprostenol-Therapie, welches jedoch in Deutschland nicht zugelassen ist [177].

Sitbon et al. [5] beschrieben unter Epoprostenol-Therapie in einer an 178 IPAH-Patienten durchgeführten Studie eine 1-JÜR von 85% und eine 5-JÜR von 55%. Des Weiteren zeigte sich unter Therapie mit einer Epoprostenoldosis von 14 ± 4 ng/ml/min nach einer Beobachtungszeit von drei Monaten eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klassen (125 Patienten (75%), bei 40 Patienten (24%) keine Verbesserung), des 6MW (251 ± 144 m als Ausgangswert auf 376 ± 114 m; $p < 0,001$; bei 149 Patienten (90%) Verbesserung) und von hämodynamischen Parametern wie mRAP (13 ± 6 auf 11 ± 5 mmHg; $p = 0,017$), mPAP (66 ± 13 auf 59 ± 12 mmHg; $p < 0,0001$) und CI ($1,9 \pm 0,4$ auf $2,4 \pm 0,5$ l/min/m²; $p < 0,0001$).

Es wird deutlich, dass sich die Datenlage je nach untersuchtem Patientenkollektiv hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit unterscheidet.

4. Methodik

4.1 Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung wurde nach standardisierter Methode mittels Swan-Ganz-Katheter durchgeführt.

Hierfür erfolgte unter sterilen Bedingungen die Punktion bevorzugt der Vena jugularis interna dextra in Lokalanästhesie, falls erforderlich unter sonographischer Steuerung. Danach wurde ein vierlumiger Swan-Ganz-Katheter in die Lungenstrombahn unter permanenter EKG-Kontrolle eingeschwenkt. Mittels Thermodilutionsmethode konnte das CO bestimmt und der PVR errechnet werden: $PVR = (mPAP - PCWP) / CO * 80 \text{ [dyn * sec * cm}^{-5}\text{]}$.

Die verwendete Thermodilutionsmethode geschieht über die Registrierung der Temperaturveränderung des Blutes. Hierfür wird eine bestimmte Menge an gekühlter Flüssigkeit (10 ml Kochsalzlösung) injiziert und die Temperatur mittels eines unmittelbar vor dem Katheter lokalisierten Sensors gemessen. Ein zweiter Sensor an der Spitze des Katheters registriert den Temperaturverlauf des Blutes. Hierüber kann die Errechnung des CO vorgenommen werden. Nach etwa 15 minütiger Ruhepause erfolgte die Messung der hämodynamischen Basiswerte, zudem die Durchführung von pulmonalarteriellen und kapillären Blutgasuntersuchungen und die Entnahme von Blutproben zur weiteren Aufbereitung und Konservierung. Hierfür wurden die entnommenen EDTA-Röhrchen nach der Entnahme auf Eis gelegt und mithilfe einer Zentrifuge bei 3000 U/min 15 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend in Cups pipettiert und bei -80° C aufbewahrt.

Anschließend erfolgte die Durchführung einer Testreihe unter der Applikation von Sauerstoff über eine Nasenbrille. Je nach Ergebnis der danach durchgeführten BGA wurde die restliche Testung unter der Gabe von Sauerstoff durchgeführt.

Mithilfe der Stickstoffmonoxid-Testung in einer Dosierung von üblicherweise 20 ppm konnten die sogenannte „Responder“ herausgefiltert werden, um im weiteren Verlauf dann mit Calciumantagonisten therapiert zu werden [40]. Als „Responder“-Kriterien wurde von der ESC-Taskforce eine akute Abnahme des PAP ≥ 10 mmHg mit Erreichen eines PAP ≤ 40 mmHg bei Normalisierung bzw. Stabilisierung des HZV definiert [24, 41].

Im Anschluss an diese Testreihe erfolgte nach entsprechender Ruhephase die weitere Gabe von vasodilatatorisch wirkenden Medikamenten wie z.B. inhalativem Iloprost (Ventavis® 2,5 µg oder 5 µg) oder die orale Gabe von Sildenafil (20 mg oder 40 mg).

Eine Auswahl der jeweils erhobenen Messparameter bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung wird in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7 Auswahl der Parameter, die zu den jeweiligen Messzeitpunkten im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung erhoben wurden

pulmonalarterieller systolischer Druck (sPAP)
pulmonalarterieller diastolischer Druck (dPAP)
pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP)
zentralvenöser Druck (ZVD, engl.: CVP)
Herzzeitvolumen (HZV, engl.: CO)
Herzfrequenz (HF)
Blutdruck (RR_{sys} , RR_{dia} , RR_{mittel})
partielle Sauerstoffsättigung (SpO_2)
pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) = pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP)
gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2)
arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2)
arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO_2)
arterieller CO_2 -Partialdruck ($paCO_2$)
pH- Wert
pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR)
totaler peripherer Widerstand (TPR)

4.2 Laborwerte

Die Konzentrationen von Kreatinin, Harnstoff, BNP und NT-proBNP wurden mit standardisierten Methoden in den Patientenblutproben im Zentrallabor der Justus-Liebig-Universität Gießen bestimmt.

Die Kreatininclearance wurde nach der Formel von Cockcroft und Gault und mittels MDRD-Formel berechnet (s. S. 32).

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl mit verfügbaren NT-proBNP- Werten ($n = 25$) wurde dieser Parameter nicht in die folgenden Analysen einbezogen.

4.3 Cystatin C-ELISA

Die jeweiligen Cystatin C-Konzentrationen der 165 Patientenproben wurden mittels Human Cystatin C-ELISA der Firma BioVendor bestimmt. Pro Kit konnten 39 Patientenproben untersucht werden. Die mitgelieferten Reagenzien werden in Tabelle 8 aufgelistet.

Nach zweimaliger Verdünnung (Dilution A: 10-fach, Dilution B: 40-fach) der Plasma-EDTA-Proben wurden jeweils 100 µl der Proben nach Pipettierschema (s. Tabelle 9) auf die mit Antikörper behafteten 96-well-ELISA-Platten gebracht, zusammen mit sechs Standards (10.000, 4.000, 2.000, 1.000, 400, 200) und zwei Qualitätskontrollen (QC high, QC low), bei denen ebenfalls zuvor eine zweimalige Verdünnung durchgeführt wurde (Dilution A: 10-fach, Dilution B: 40-fach) und von denen auch 100 µl in die wells pipettiert wurden. Nach 30 minütiger Inkubation bei Raumtemperatur auf einem orbital microplate shaker mit 300 rpm erfolgte die Durchführung eines viermaligen Waschvorganges der Platten mit Waschpuffer und anschließend das Ausklopfen der restlichen Flüssigkeit auf Papier.

Danach wurden in jedes well 100 µl der Konjugatlösung (Conjugate solution), die vorher in einer 50-fachen Verdünnung angesetzt wurde, pipettiert und wieder für 30 Minuten auf dem orbital microplate shaker bei Raumtemperatur inkubiert. Es erfolgte abermals ein viermaliger Waschzyklus mit anschließendem Ausklopfen.

Anschließend wurden in jedes well 100 µl Substratlösung (Substrate Solution), die bereits fertig geliefert wurde, gegeben und für 10 Minuten unter Alufolie bei Raumtemperatur inkubiert. Es kam zu einer blauen Farbreaktion. Nach Ablauf der Zeit erfolgte die Zugabe von 100 µl Stopplösung (Stop solution), ebenfalls fertig mitgeliefert, in jedes well, welches einen Farbumschlag von blau nach gelb ergab.

Anschließend wurde die Farbreaktion durch Absorption bei 450 nm photometrisch im ELISA-Reader gemessen.

Tabelle 8 mitgelieferte Reagenzien (BioVendor, Human Cystatin C-ELISA, Product Data Sheet)

Kit Components	State	Quantity
Antibody Coated Microtiter Strips	ready to use	96 wells
Conjugate Solution Concentrate (50x)	concentrated	0.26 ml
Conjugate Diluent	ready to use	13 ml
Standard (200-10 000 ng/ml)	concentrated	6x 0.1 ml
Quality Control High	concentrated	0.1 ml
Quality Control Low	concentrated	0.1 ml
Dilution Buffer Concentrate (10x)	concentrated	10 ml
Wash Solution Concentrate (10x)	concentrated	100 ml
Substrate Solution	ready to use	13 ml
Stop Solution	ready to use	13 ml
Product Data Sheet + Certificate of Analysis		1 pc

Tabelle 9 Pipettierschema Human Cystatin C (BioVendor, Human Cystatin C-ELISA, Product Data Sheet)

	strip 1+2	strip 3+4	strip 5+6	strip 7+8	strip 9+10	strip 11+12
A	Standard 10 000	Blank	Sample 8	Sample 16	Sample 24	Sample 32
B	Standard 4 000	Sample 1	Sample 9	Sample 17	Sample 25	Sample 33
C	Standard 2 000	Sample 2	Sample 10	Sample 18	Sample 26	Sample 34
D	Standard 1 000	Sample 3	Sample 11	Sample 19	Sample 27	Sample 35
E	Standard 400	Sample 4	Sample 12	Sample 20	Sample 28	Sample 36
F	Standard 200	Sample 5	Sample 13	Sample 21	Sample 29	Sample 37
G	QC High	Sample 6	Sample 14	Sample 22	Sample 30	Sample 38
H	QC Low	Sample 7	Sample 15	Sample 23	Sample 31	Sample 39

4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft® Excel-Tabellenkalkulation und SPSS 17.0. Die Graphen wurden mithilfe von Microsoft® PowerPoint 2007 bearbeitet.

Als Enddatum des Beobachtungszeitraumes wurde der 20. Oktober 2009 festgelegt.

Angegebene Signifikanzen beziehen sich auf das 5%-Niveau ($p < 0,05$).

Um zunächst einen Überblick zu schaffen wurde eine Patientencharakteristik sowohl des gesamten Kollektivs als auch der einzelnen Subpopulationen CTEPH, CVD und IPAH erstellt (s. Tabelle 11 - 12).

Bei normalverteilten Variablen sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben, bei nicht normalverteilten Werten Median und Interquartile range, berechnet aus der Differenz des 75. und des 25. Perzentils.

Anschließend erfolgte die Darstellung der Häufigkeitsverteilung der gemessenen Cystatin C-Konzentrationen mithilfe von Histogrammen (s. Abb. 1 - 3), ein Vergleich zwischen unterschiedlich betrachteten Gruppen wurde graphisch mittels Box- and Whisker-Plot abgebildet (s. Abb. 4).

Mithilfe linearer Regressionsanalysen wurde geprüft, ob es eine Verbindung zwischen zwei untersuchten Parametern gibt. Dabei wurde als Nullhypothese (H_0) angenommen, dass keine Beziehung zwischen den untersuchten Größen vorhanden ist. Bei Erreichen des Signifikanzniveaus mit $p < 0,05$ wurde hingegen die Alternativhypothese angenommen, die besagt, dass eine Verbindung existiert.

Zum Vergleich verschiedener Gruppen bedienten wir uns des log-rank-Testes und der ANOVA-Analyse (s. Tabelle 10).

Mittels Cox-Regressionsanalysen wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet und das Vorliegen einer prädiktiven Aussagekraft der untersuchten Parameter, in unserem Fall von Cystatin C auf die Überlebenszeit, überprüft. Es sind jeweils Hazard Ratio, 95%-Konfidenzintervall und die Signifikanz aufgeführt (s. Tabelle 10).

Für Cystatin C ermittelten wir als cut-off den Mittelwert und untersuchten anschließend hinsichtlich der prognostischen Funktion, graphisch dargestellt mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalysen. Pro Ereignis wird ein neues Intervall gebildet, was durch eine Stufe in der Kurve angedeutet ist. Daten werden als zensiert aufgeführt, wenn während des Beobachtungszeitraumes das kritische Ereignis (Tod) nicht eingetreten ist und die Patienten als lebend aus der Studie hervorgegangen sind. Zusätzlich wurden falls möglich die 1-, 2-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten ermittelt.

Zur weiteren detaillierten Untersuchung erfolgten Analysen durch Dichotomisierung nach dem Cystatin C-Mittelwert sowohl im gesamten Patientenkollektiv als auch in den einzelnen ätiologischen Gruppen (s. Abb. 6; 8 - 10). Mithilfe der Microsoft® Excel-Tabellenkalkulation wurden Kreisdiagramme erstellt, um die Verteilung von verschiedenen vorher definierten Ereignissen darzustellen (s. Abb. 13, 14).

Für die quantitative Überprüfung des Zusammenhanges zweier Größen wurde bei bestehender Normalverteilung der Korrelationskoeffizient nach Pearson (s. Tabelle 13, 15), für nicht-normalverteilte Parameter der Spearman-Korrelationskoeffizient (s. Tabelle 14, 16) verwen-

det. Werte nahe 1 sprechen für einen gleichsinnigen, Werte nahe -1 für einen gegensinnigen Zusammenhang.

Tabelle 10 Mittels Cox-Regression und ANOVA analysierte Werte

Testvariable	HR (Hazard Ratio)	95%- Konfidenz- intervall	Signifikanz (p < 0,05)
Cystatin C kontinuierlich (n = 165)	1,000	1,000 - 1,001	0,307
Cystatin C dichotomisiert (n = 165)	1,833	0,966 - 3,479	0,064
PVR (n = 165)	1,001	1,000 - 1,001	0,000* (p = 3,54*10 ⁻⁵)
<u>Multivariat</u> CTEPH-Patienten Cystatin C kontinuierlich <i>korrigiert nach Kreatinin und Alter</i> (n = 53)	1,003	1,001 - 1,005	0,015*
<u>Multivariat</u> CTEPH-Patienten Cystatin C dichotomisiert <i>korrigiert nach Kreatinin und Alter</i> (n = 53)	0,205	0,037 - 1,144	0,071

<u>TTCW</u>			
Cystatin C kontinuierlich (n = 165)	1,000	0,999 - 1,001	0,904
<u>TTCW</u>			
Cystatin C dichotomisiert (n = 165)	1,069	0,696 - 1,641	0,76
<u>Multivariat-TTCW</u>			
CTEPH-Patienten			
Cystatin C kontinuierlich (n = 53)	1,002	1,000 - 1,003	0,029*
<u>Multivariat-TTCW</u>			
CTEPH-Patienten			
Cystatin C dichotomisiert (n = 40)	0,341	0,126 - 0,926	0,035*

	F-Wert	Signifikanz (p < 0,05)
ANOVA-Analyse	3,034	0,051

* Signifikanz: p < 0,05

Dichotomisiert = Bezug auf Cystatin C-Mittelwert

Ätiologische Gruppen : CTEPH, CVD, IPAH

TTCW: time to clinical worsening

5. Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 165 Patienten der Ätiologien CTEPH, CVD und IPAH untersucht (s. Tabelle 11).

Die Auswahl erfolgte unabhängig von Geschlecht und Alter. Die untersuchten Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 17 und 87 Jahre alt.

Das mittlere Alter beträgt $57,8 \pm 16,2$ Jahre, 115 Patienten sind weiblichen, 50 Patienten männlichen Geschlechtes.

Die mittlere Körpergröße beträgt $167,8 \pm 9,5$ cm, das Körpergewicht $74,2 \pm 17$ kg.

Im Patientenkollektiv CTEPH sind 31 Patienten weiblichen und 24 männlichen Geschlechtes. Darüber hinaus findet sich ein mittleres Alter von $64 \pm 12,2$ Jahren, eine Körpergröße von $170,1 \pm 9,8$ cm und ein Körpergewicht von $79,3 \pm 17$ kg.

In der Gruppe der CVD-Patienten befinden sich 43 weibliche und 12 männliche Patienten, das Alter beträgt im Mittel $56,2 \pm 15,2$ Jahre, die Körpergröße $165,2 \pm 9,6$ cm und das Körpergewicht $70,6 \pm 16,5$ kg.

In der IPAH-Gruppe mit 55 Patienten sind 41 weibliche und 14 männliche Patienten anzutreffen. Das mittlere Alter liegt bei $53,3 \pm 18,8$ Jahren, die Körpergröße bei $168,3 \pm 8,5$ cm und das Körpergewicht bei $72,9 \pm 16,5$ kg.

Tabelle 11 Patientencharakteristik - demographische Daten (Mittelwert \pm SD)

Charakteristiken	alle	CTEPH	CVD	IPAH
Alter [Jahre] n = 165	$57,8 \pm 16,2$	$64 \pm 12,2$	$56,2 \pm 15,2$	$53,3 \pm 18,8$
Gewicht [kg] n = 165	$74,2 \pm 17$	$79,3 \pm 17$	$70,6 \pm 16,5$	$72,9 \pm 16,5$
Körpergröße [cm] n = 165	$167,8 \pm 9,5$	$170,1 \pm 9,8$	$165,2 \pm 9,6$	$168,3 \pm 8,5$
Körperoberfläche [m²] n = 159	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$
Geschlecht [m/w] [n]	50/115	24/31	12/43	14/41

5.2. Klinische Daten

In der folgenden Tabelle (s. Tabelle 12) werden die laborchemischen und hämodynamischen Parameter, Überlebenszeit und 6MW aufgeführt.

Tabelle 12 Patientencharakteristik - klinische Daten (Mittelwert \pm SD), BNP und PVR mit Median und Interquartile range

Charakteristika	alle	CTEPH	CVD	IPAH
Therapie vorher				
Alle [n]	51	8	23	20
PDE5-Hemmer	13	3	3	7
Prostaglandine	1	0	0	1
CAA	5	3	2	0
ERA	17	1	11	5
Kombination	15	1	7	7
Überlebenszeit [d]	989,07 \pm 495,03	726,98 \pm 289,54	1177,87 \pm 582,01	1062,36 \pm 458,19
lebend nach Beobachtungszeitraum [n]	127	45	36	46
verstorben während Beobachtungszeitraum [n]	38	10	19	9
Cystatin C [ng/ml]	1164,76 \pm 471,07	1048,71 \pm 322,05	1265,73 \pm 450,02	1179,84 \pm 580,37
n = 165				
Kreatinin [mg/dl]	1,21 \pm 0,36	1,17 \pm 0,32	1,17 \pm 0,3	1,28 \pm 0,44
n = 162				
Kreatininclearance (Cockcroft & Gault) [ml/min]	66,74 \pm 25,39	68,45 \pm 24,53	66,07 \pm 25,58	65,7 \pm 26,21
n = 162				
Kreatininclearance (MDRD) [ml/min/1,73m² KOF]	58,16 \pm 16,23	60,64 \pm 16,87	58,53 \pm 16,77	55,37 \pm 14,86
n = 162				
Harnstoff [mg/dl]	46,33 \pm 29,19	44,65 \pm 20,05	50,23 \pm 43,77	44,22 \pm 16,7
n = 162				
BNP [pmol/l]	152;	151;	113;	178;
n = 120	IR = 342	IR = 415	IR = 224	IR = 361
mPAP [mmHg]	45,78 \pm 15,52	41,07 \pm 13,11	42,76 \pm 12,11	53,45 \pm 17,87
n = 164				
PVR [dyn * s * cm⁻⁵]	682;	545;	663;	1043;
n = 164	IR = 642	IR = 545	IR = 456	IR = 686
CI [l/min/m²]	2,27 \pm 0,59	2,32 \pm 0,59	2,43 \pm 0,62	2,06 \pm 0,5
n = 162				

CO [l/min] n = 163	4,21 ± 1,29	4,44 ± 1,21	4,38 ± 1,34	3,81 ± 1,24
SvO2 [%] n = 162	60,73 ± 9,28	61,15 ± 10,13	62,15 ± 8,26	58,9 ± 9,19
CVP [mmHg] n = 164	7,4 ± 5,18	7,98 ± 5,96	7,44 ± 4,39	6,78 ± 5,08
6MW [m] n = 131	316,06 ± 123,56	321,21 ± 140,65	305,64 ± 122,11	320,8 ± 112,67
PAWP [mmHg] n = 162	8,34 ± 3,72	8,95 ± 3,85	8,07 ± 3,16	7,98 ± 4,09

5.2.1 Berechnungen mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten

5.2.1.1 Kontinuierliche Cystatin C-Werte des gesamten Patientenkollektivs

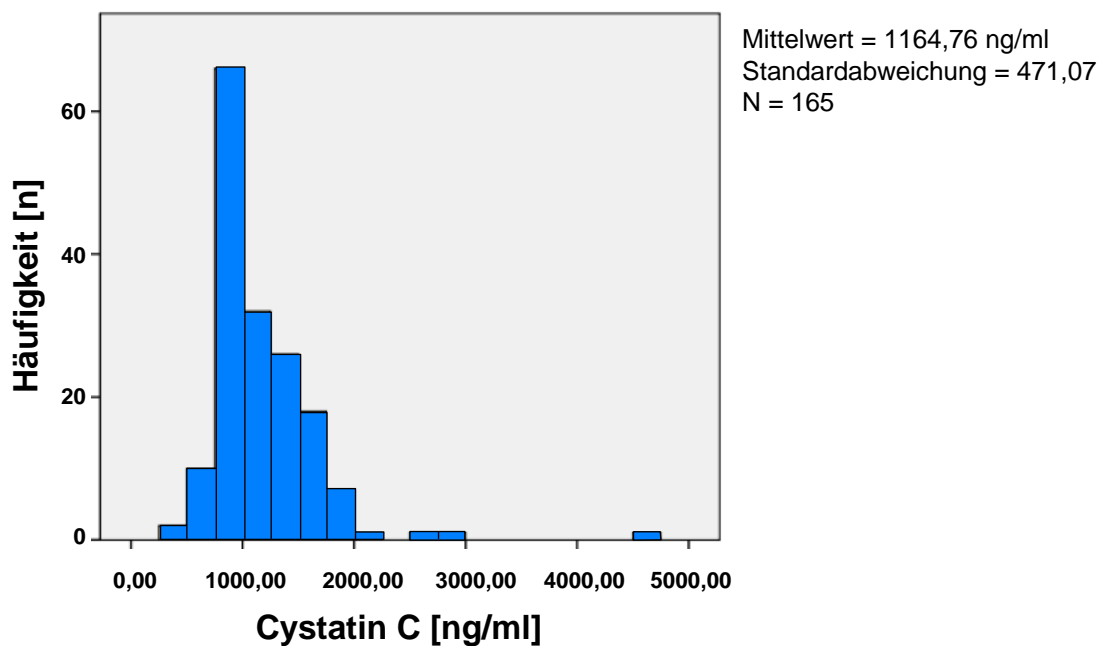


Abb. 1 Verteilung der kontinuierlichen Cystatin C-Werte des gesamten Patientenkollektivs

Im gezeigten Histogramm (Abb. 1) ist die Verteilung der gemessenen Cystatin C-Werte aller 165 Patienten aufgeführt. Der Mittelwert liegt bei einer Konzentration von $1164,76 \pm 471,07$ ng/ml, das Minimum beträgt 447,54 ng/ml und das Maximum 4619,78 ng/ml.

Im Beobachtungszeitraum sind von 165 Patienten 38 verstorben (23%), 127 (77%) haben überlebt.

In der Cox-Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Höhe der Cystatin C-Konzentration keinen Einfluss auf das Versterben hat (HR = 1,000; KI = 1,000 - 1,001; p = 0,307).

5.2.1.2 Kontinuierliche Cystatin C-Werte bei den Überlebenden

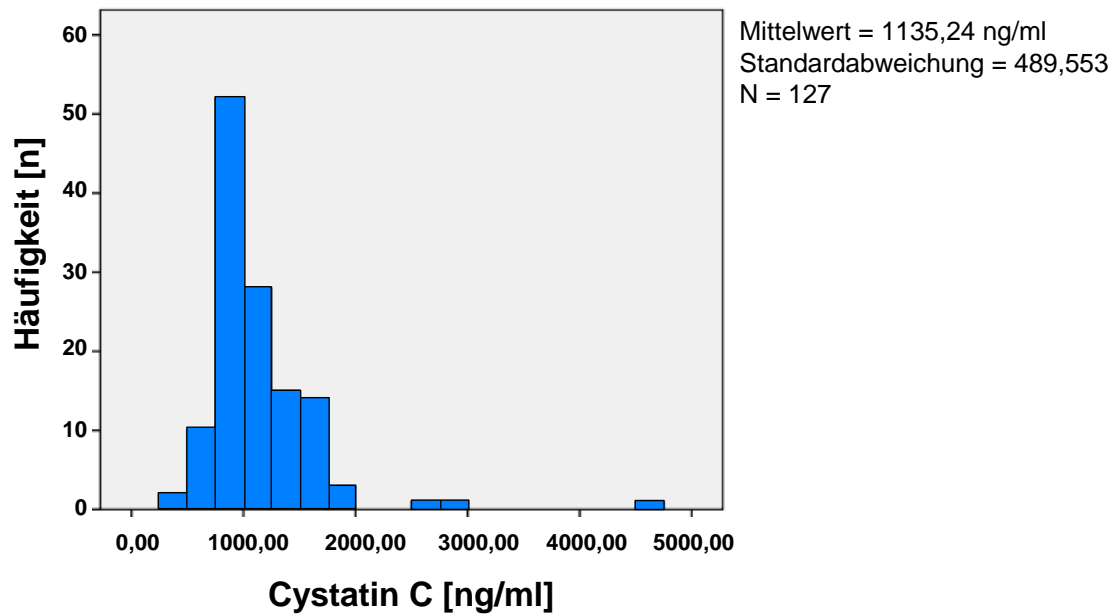


Abb. 2 Verteilung der kontinuierlichen Cystatin C-Werte bei den Überlebenden

In der gezeigten Graphik (Abb. 2) ist die Verteilung der Cystatin C-Werte der 127 überlebenden Patienten aufgeführt. Der Mittelwert liegt bei $1135,24 \pm 489,553$ ng/ml, das Minimum bei 447,54 ng/ml und das Maximum bei 4619,78 ng/ml.

5.2.1.3 Kontinuierliche Cystatin C-Werte bei den Verstorbenen

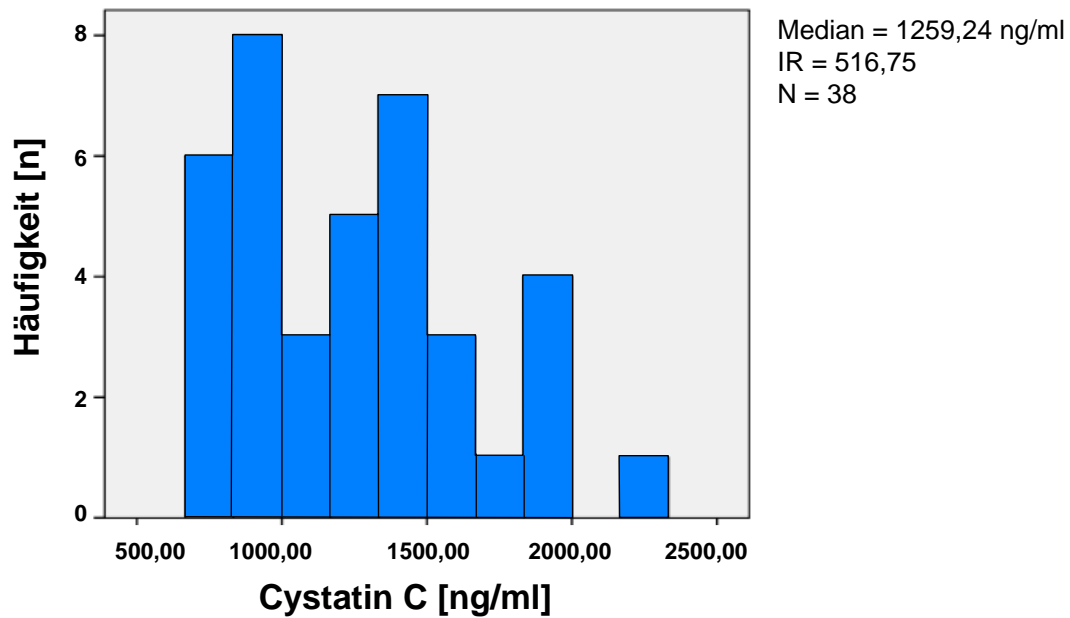


Abb. 3 Verteilung der kontinuierlichen Cystatin C-Werte bei den Verstorbenen

Bei den während des Beobachtungszeitraumes verstorbenen 38 Patienten beträgt der Median von Cystatin C 1259,24 ng/ml und das IR 516,75. Das Minimum liegt bei 757 ng/ml, das Maximum bei 2240,19 ng/ml (s. Abb. 3).

5.2.1.4 Vergleich der Cystatin C-Werte bei Überlebenden und Verstorbenen

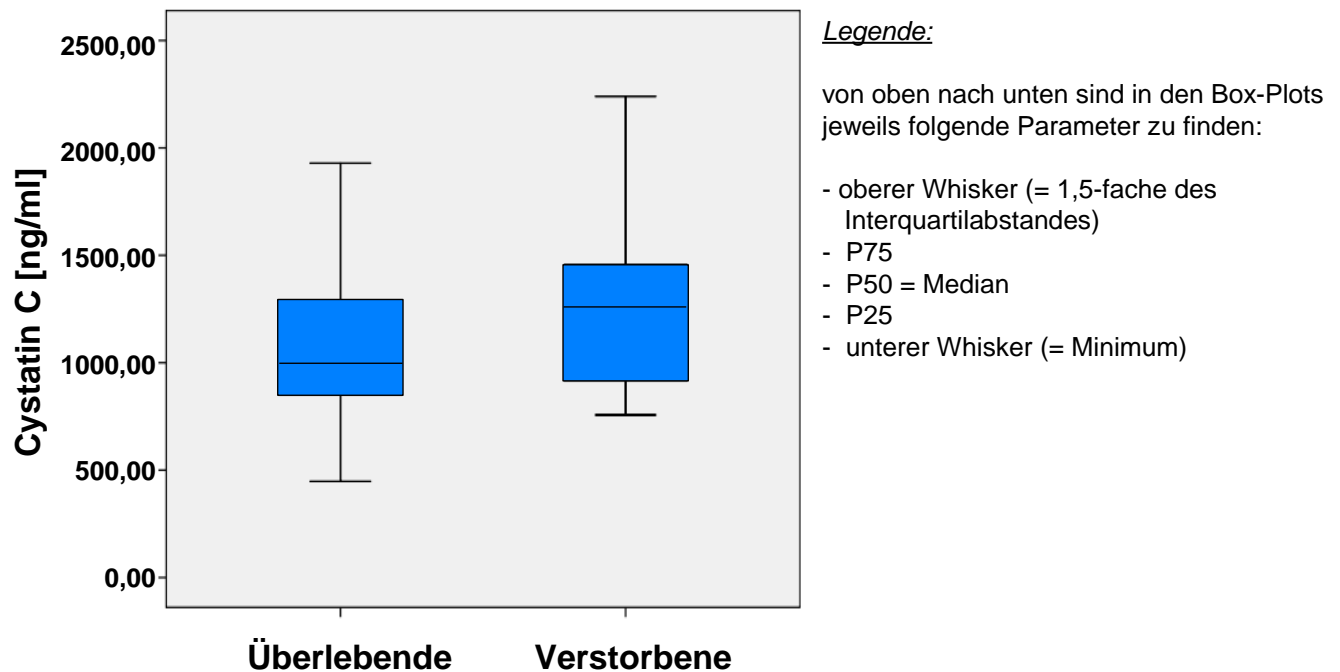


Abb. 4 Vergleich der kontinuierlichen Cystatin C-Werte bei Überlebenden und Verstorbenen (Box- and Whisker-Plot)

In der Gegenüberstellung der gemessenen Cystatin C-Werte bei den Überlebenden ($n = 127$) und Verstorbenen ($n = 38$), dargestellt durch Box- and Whisker-Plot (Abb. 4), zeigt sich, dass der Median von Cystatin C bei den verstorbenen Patienten (1259,24 ng/ml; IR = 561,75) höher liegt als der der Überlebenden (995,46 ng/ml; IR = 454,83). Der gleiche Sachverhalt findet sich bei Betrachtung der Perzentile P_{25} und P_{75} . Der obere Maximalwert der gemessenen Cystatin C-Konzentration der überlebenden Patienten (4619,78 ng/ml) ist aufgrund der besseren Darstellung in der Graphik nicht aufgeführt.

5.2.1.5 Überleben aller Patienten mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten

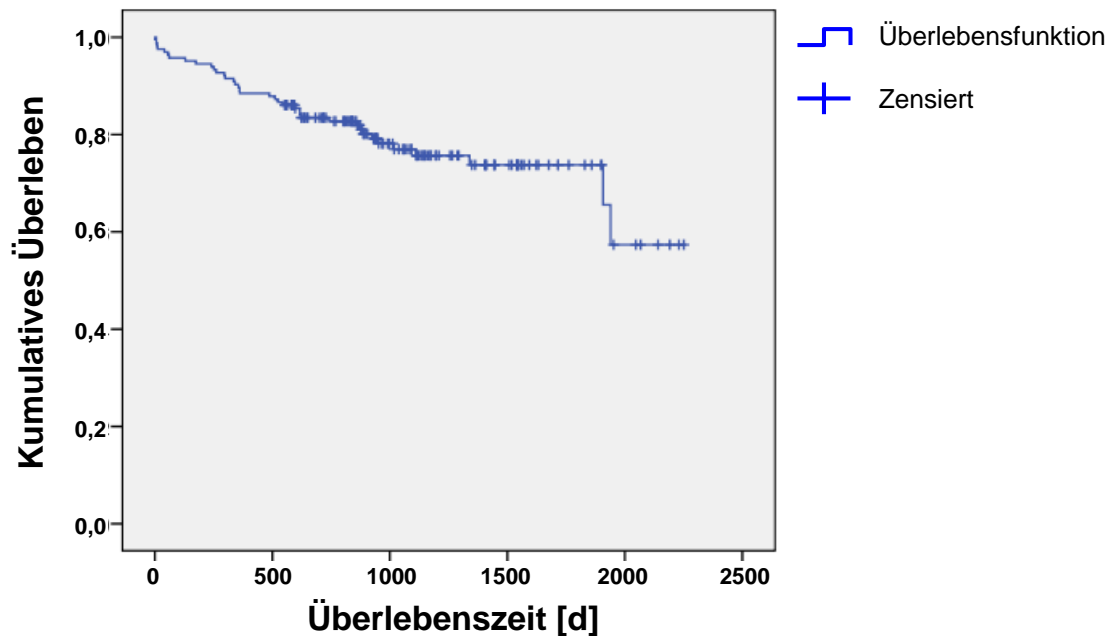


Abb. 5 Überleben des gesamten Patientenkollektivs mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten (Kaplan-Meier-Kurve)

In der Kaplan-Meier-Überlebensfunktion aller Patienten ($n = 165$) mit erhobenen Cystatin C-Werten (s. Abb. 5) liegt der geschätzte Mittelwert der Überlebenszeit bei 1755 ± 71 Tagen (KI = 1617 - 1894 Tage). 38 Patienten verstarben, die anderen 127 Patienten (77 %) sind als zensiert aufgeführt, da sie nach Ende unseres Beobachtungszeitraumes noch lebten.

Die 1-, 2-, 3- und 5-JÜR liegen bei $0,885 \pm 0,025$ (88,5%), $0,835 \pm 0,029$ (83,5%), $0,77 \pm 0,036$ (77%) und $0,737 \pm 0,041$ (73,7%). Der Median wurde im Beobachtungszeitraum nicht erreicht.

5.2.2 Berechnungen mit dichotomisierten Cystatin C-Werten

5.2.2.1 Dichotomisierte Cystatin C-Werte des gesamten Patientenkollektivs

Da das Signifikanzniveau mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten nicht erreicht werden konnte, ermittelten wir als cut-off den Mittelwert von Cystatin C ($1164,76 \pm 471,07$ ng/ml). 67 der Patienten lagen mit ihren gemessenen Konzentrationen oberhalb, 98 Patienten unterhalb dieses Wertes.

Mittels Cox-Regressionsanalyse konnte zwar ein Unterschied bezüglich des Überlebens aufgezeigt werden, jedoch blieb dieser ohne statistische Signifikanz. Dabei zeigte sich für die Patienten mit Cystatin C-Werten oberhalb des Mittelwertes ein 1,833-fach erhöhtes Risiko zu versterben (HR = 1,833, KI = 0,966 - 3,479; $p = 0,064$).

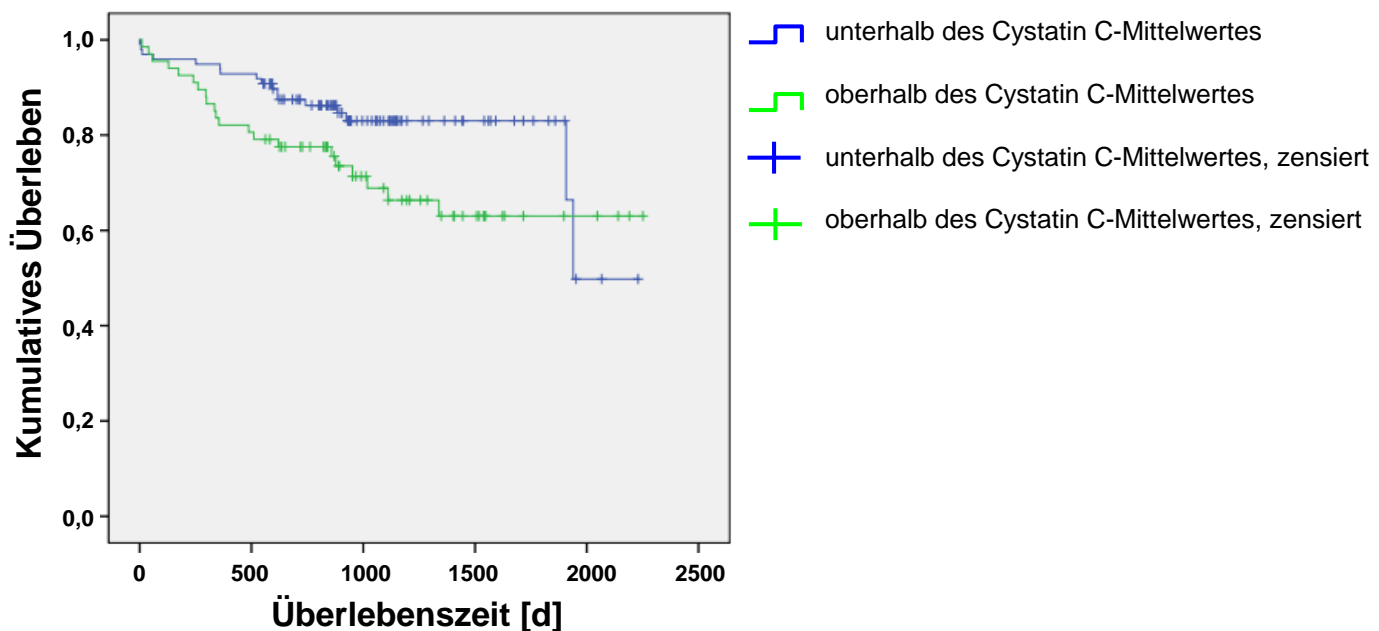


Abb. 6 Überleben aller Patienten nach Dichotomisierung nach dem Cystatin C-Mittelwert (Kaplan-Meier-Überlebensanalyse)

Nach Durchführung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse befinden sich unter den 98 Patienten mit Werten unterhalb des Cystatin C-Mittelwertes 17 verstorbene (Ereignis) und 81

(82,7%) überlebende (zensiert) innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Der geschätzte Mittelwert der Überlebenszeit der Gruppe unterhalb des Mittelwertes liegt bei 1829 ± 87 Tagen. Im Kollektiv mit Werten oberhalb des Mittelwertes ($n = 67$) sind während des Beobachtungszeitraumes 21 Patienten verstorben (Ereignis), 46 haben überlebt (68,7%) (zensiert). Hier liegt die geschätzte mittlere Überlebenszeit bei 1635 ± 111 Tagen (s. Abb. 6).

Beim Vergleich beider Gruppen mittels log-rank-Test konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit beobachtet werden ($\chi^2 = 3,542$, $p = 0,06$).

Zwar ist damit das Signifikanzniveau nicht erreicht, jedoch ist eine deutliche Tendenz bezüglich eines klinischen Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen erkennbar.

5.2.3 Überleben der einzelnen ätiologischen Gruppen

5.2.3.1 *Überleben der einzelnen ätiologischen Gruppen mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten*

Nachdem in der bisher durchgeführten Analyse das Gesamtpatientenkollektiv betrachtet wurde, werden im Folgenden die Subpopulationen CTEPH, CVD und IPAH untersucht.

Es wurden die Cystatin C-Mittelwerte in den einzelnen Untergruppen errechnet. Dabei wiesen die CTEPH-Patienten einen mittleren Wert von $1048,71 \pm 322,05$ ng/ml, die CVD-Patienten $1265,73 \pm 450,02$ ng/ml und die IPAH-Patienten im Mittel $1179,84 \pm 580,37$ ng/ml auf.

Mittels Varianzanalyse ANOVA (s. Tabelle 10) wurde nach signifikanten Unterschieden zwischen den Mittelwerten der drei Patientenkollektive gesucht. Dabei zeigte sich eine größere Varianz zwischen den Gruppen als innerhalb einer einzelnen Gruppe. Obwohl das Signifikanzniveau knapp verpasst wurde, ist eine Tendenz hinsichtlich eines Unterschiedes jedoch erkennbar ($F = 3,034$; $p = 0,051$).

Mittels der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurden 55 Patienten mit CTEPH untersucht, von denen 10 Patienten während des Beobachtungszeitraumes bereits verstarben (Ereignis), 45 (81,8%) überlebten (zensiert). Dabei liegt die mittlere geschätzte Überlebenszeit bei 997 ± 49 Tagen.

Bei den 55 untersuchten CVD-Patienten verstarben 19 (Ereignis), 36 (65,5%) lebten noch am Ende der Beobachtungszeit (zensiert). Hier beträgt die mittlere Überlebenszeit 1662 ± 109 Tage.

Im Kollektiv der 55 Patienten mit IPAH verstarben 9 Patienten (Ereignis), 46 (83,6%) waren am Ende des Zeitraumes noch am Leben (zensiert). Die Überlebenszeit beträgt hier im Mittel $1642,84 \pm 70,84$ Tage (s. Abb. 7).

Bei der Gegenüberstellung der einzelnen Ätiologien bezüglich der Überlebenszeit mittels log-rank-Test lässt sich kein signifikanter Unterschied darstellen ($\chi^2 = 2,251$, $p = 0,324$).

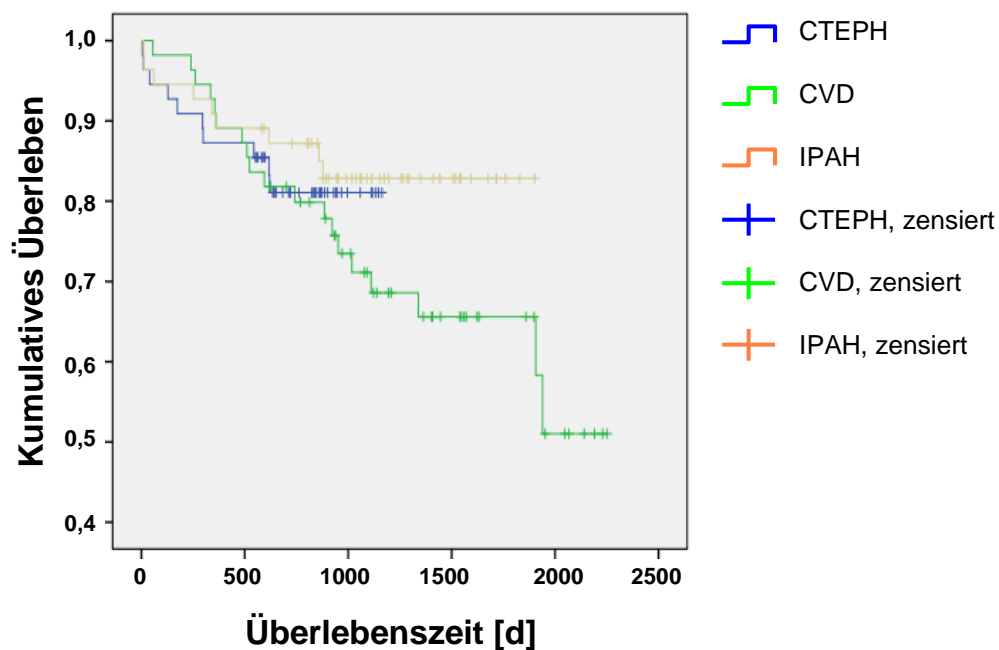


Abb. 7 Überleben der einzelnen ätiologischen Gruppen mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten (Kaplan-Meier-Kurve)

Die 1- und 2-JÜR bei CTEPH liegen bei 87,3% und 81,1%. Bei CVD betragen die 1-, 2-, 3- und 5-JÜR 89,1%, 81,8%, 71,1% und 65,6%.

Das Überleben bei der Ätiologie IPAH liegt nach 1 Jahr bei 89,1%, nach 2 Jahren bei 87,2% und nach 3 Jahren bei 82,8%.

5.2.3.2 Überleben der einzelnen ätiologischen Gruppen mit dichotomisierten Cystatin C-Werten

Die folgenden Kaplan-Meier-Analysen (Abb. 8 - 10) untersuchen das Überleben der nach Ätiologie unterteilten Patientengruppen. Hierfür wurden die nach dem Cystatin C-Mittelwert dichotomisierten Daten verwendet.

Im Vergleich der Gruppen mittels log-rank-Test konnte nur im Patientenkollektiv CTEPH ein signifikanter Einfluss der Cystatin C-Konzentration auf die Überlebenszeit aufgezeigt werden ($\chi^2 = 8,360$, $p = 0,004$), nicht jedoch bei Patienten mit CVD ($\chi^2 = 0,573$, $p = 0,449$) oder mit IPAH ($\chi^2 = 0,089$, $p = 0,765$).

CTEPH

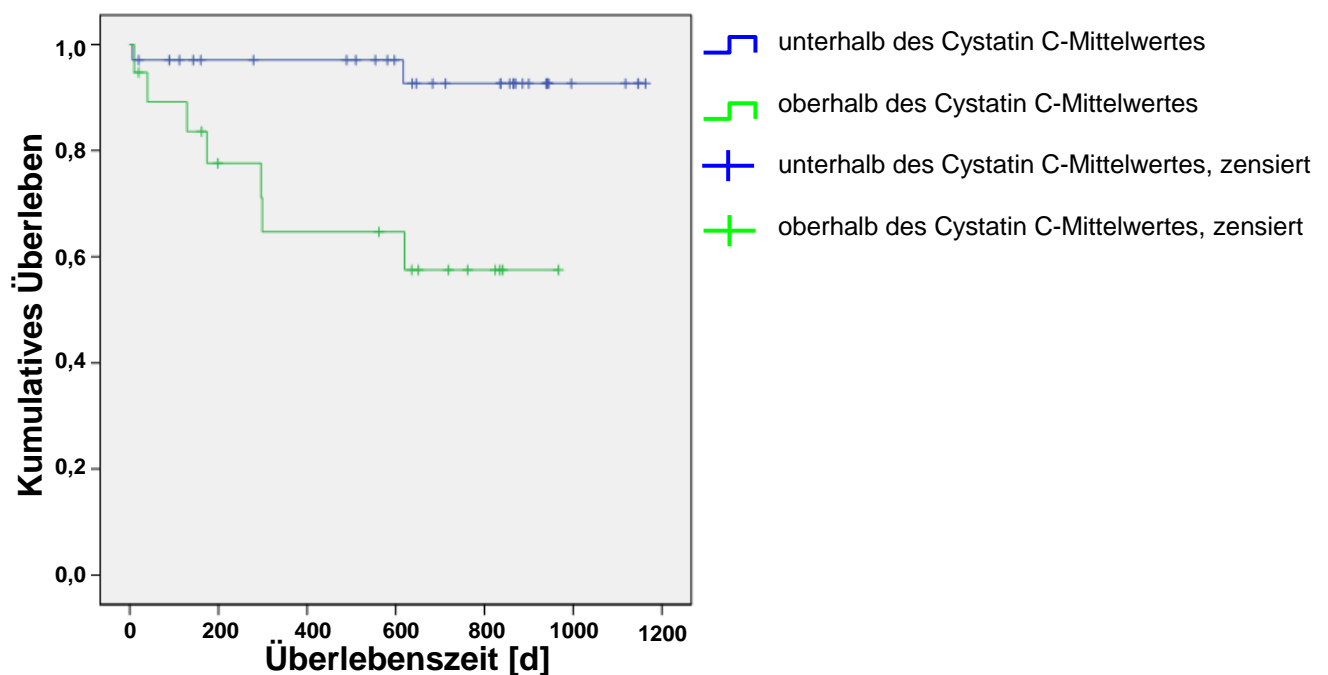


Abb. 8 Überleben der Patienten mit CTEPH dichotomisiert nach dem Cystatin C-Mittelwert (Kaplan-Meier-Kurve)

CVD

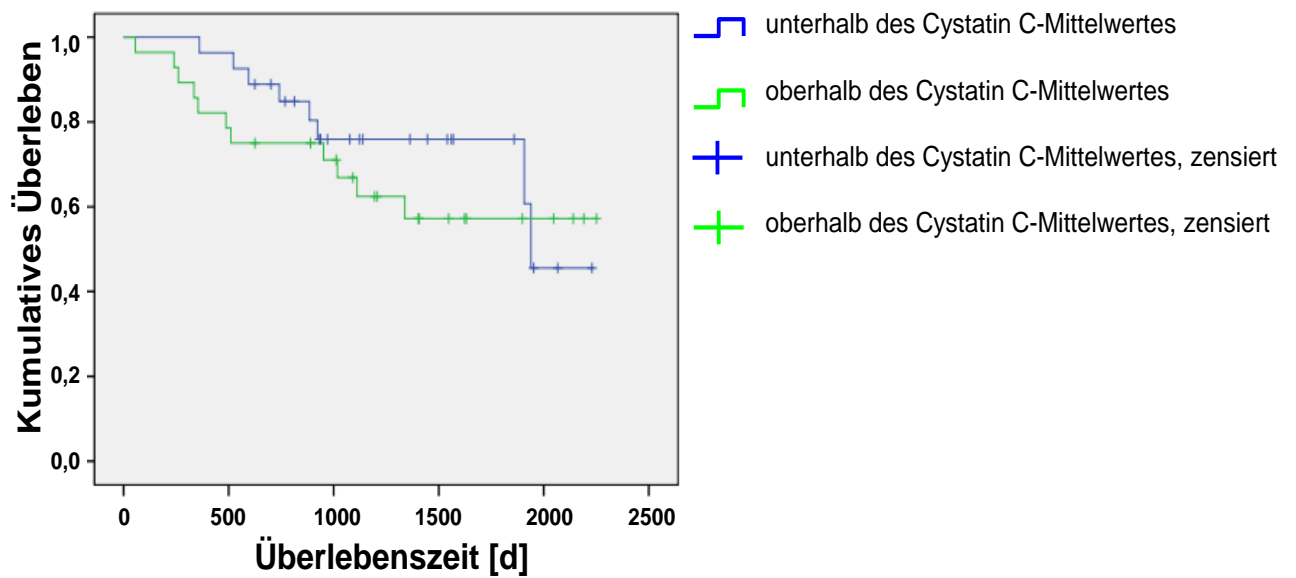


Abb. 9 Überleben der Patienten mit CVD dichotomisiert nach dem Cystatin C-Mittelwert (Kaplan-Meier-Kurve)

IPAH

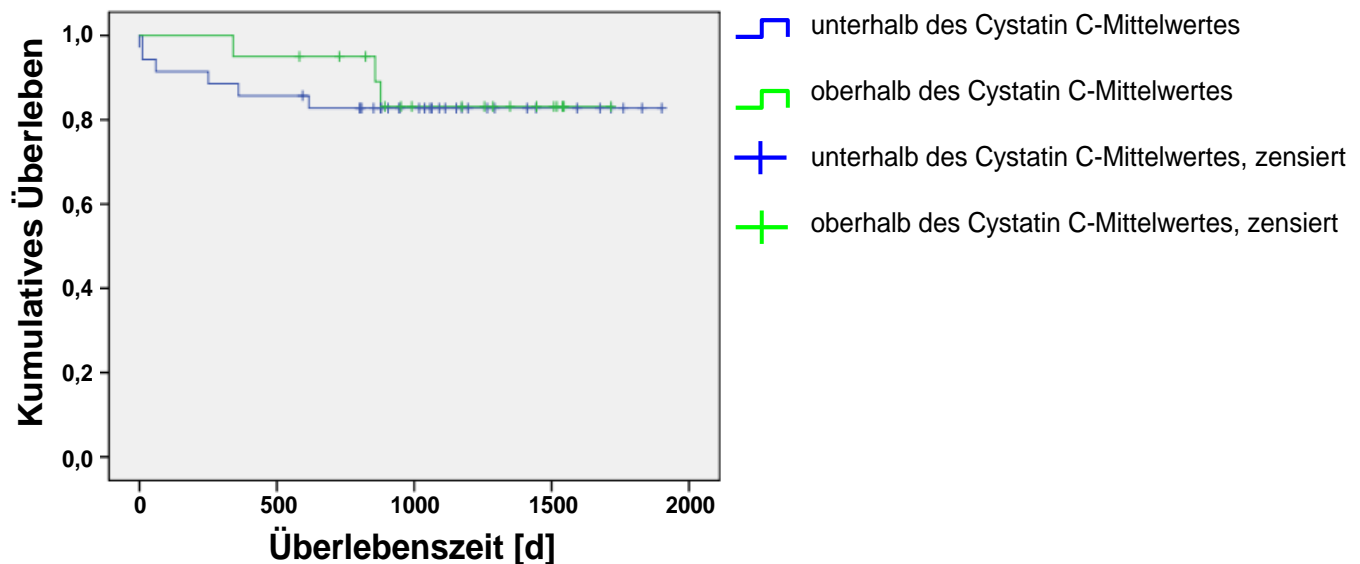


Abb. 10 Überleben der Patienten mit IPAH dichotomisiert nach dem Cystatin C-Mittelwert (Kaplan-Meier-Kurve)

5.2.3.3 Gesonderte Betrachtung der Ätiologie CTEPH

Von 55 untersuchten Patienten der Subpopulation CTEPH waren 13 Patienten im Rahmen einer Pulmonalthrombendarteriektomie operiert worden. Hiervon wurden 2 Patienten bereits vor Beginn unseres Untersuchungszeitraumes einer Operation unterzogen, weshalb diese von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Die nachfolgende Untersuchung inkludiert somit 53 Patienten (s. Abb. 11). Der errechnete Mittelwert von Cystatin C liegt hier bei $1050,44 \pm 337,346$ ng/ml.

Die Patienten unterscheiden sich hinsichtlich des Ereignisses, welches durch Tod, Operation oder den Status „noch lebendig“ definiert ist.

Die operierten Patienten werden ab dem Tag ihrer Operation als zensiert aufgeführt, da nach erfolgter invasiver Therapie in den meisten Fällen von einer Beseitigung der PH auszugehen ist. Nur bei etwa 2% der operierten Patienten bleibt eine residuelle PH bestehen.

Von insgesamt 11 operierten Patienten, die in die Analyse aufgenommen wurden, lebten noch 10 Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes. Ein Patient verstarb 407 Tage nach der Operation.

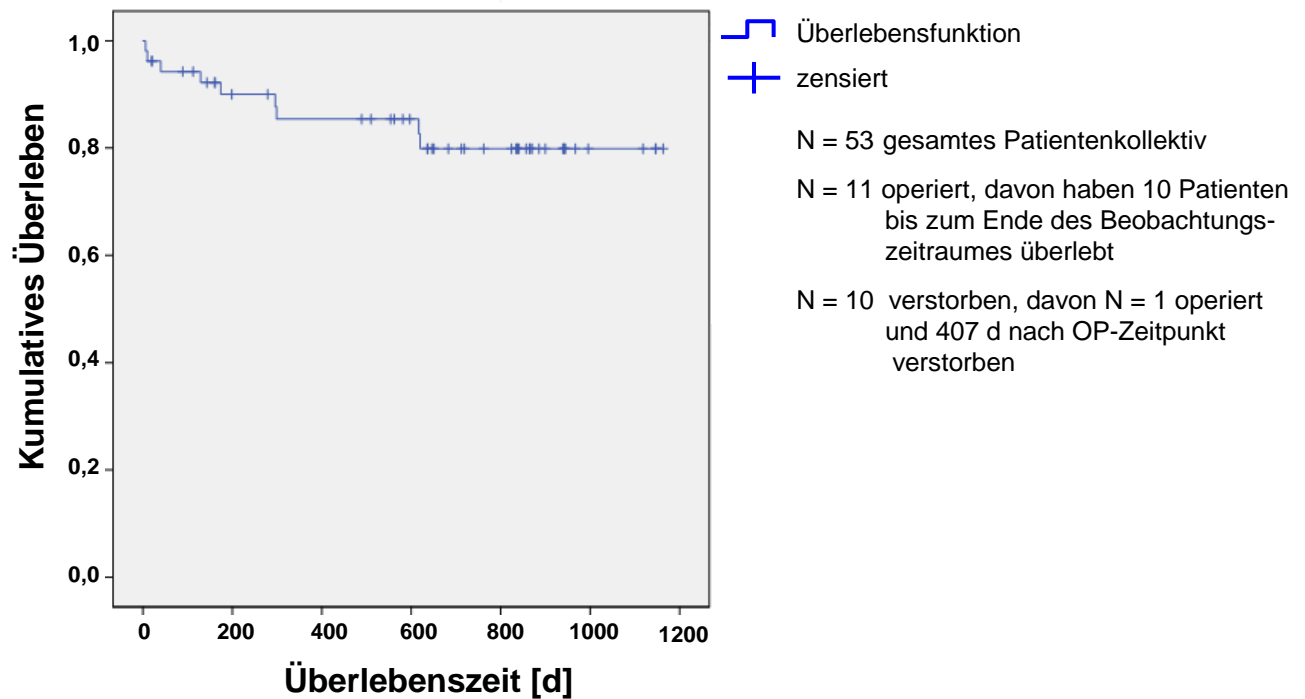


Abb. 11 Überleben der Patienten mit CTEPH (Kaplan-Meier-Kurve)

Die 1-JÜR liegt bei 85,4%, die 2-JÜR bei 79,9%. Die Verteilung der Cystatin C-Werte der CTEPH-Patienten ist im folgenden Histogramm gezeigt (Abb. 12):

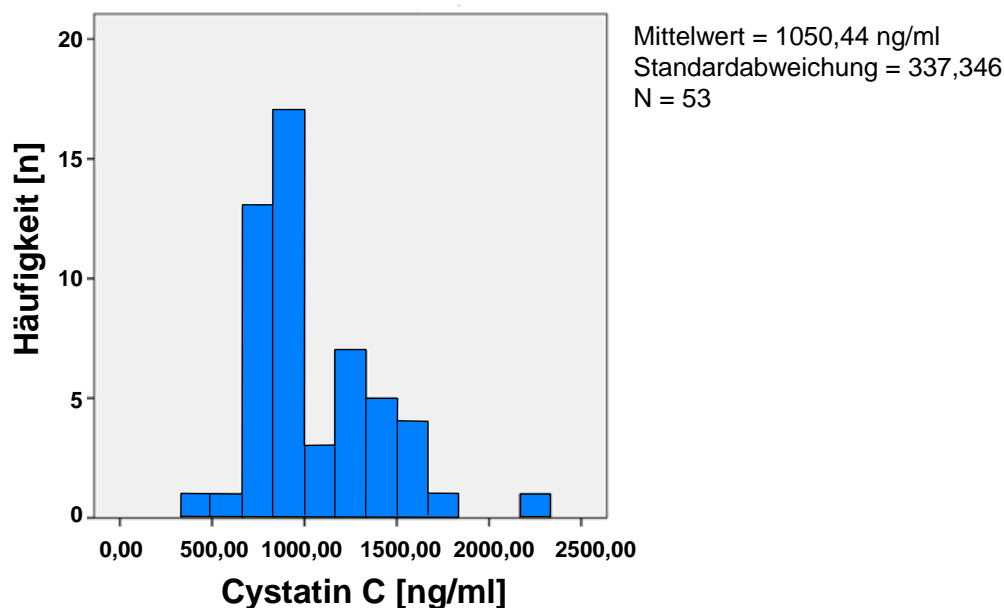


Abb. 12 Verteilung der Cystatin C-Werte bei Patienten der Ätiologie CTEPH

5.3 PVR als interne Kontrolle

Im gesamten Patientenkollektiv ($n = 165$) wurde im Rahmen einer internen Kontrolle ein bereits etablierter prädiktiver Parameter, der pulmonalvaskuläre Widerstand, auf Signifikanz und klinische Relevanz hin untersucht.

Dabei wurde ein hoch signifikantes Ergebnis erzielt ($HR = 1,001$; $KI = 1,000 - 1,001$; $p < 0,001$).

5.4 Korrekturfaktoren für Cystatin C

Bezüglich der Fragestellung, ob Cystatin C als ein prognostischer Parameter für Patienten mit PH verwendet werden kann, wurden für die in die Analyse aufgenommenen 53 CTEPH-Patienten mittels der Korrekturfaktoren Alter und Kreatinin jeweils getrennt und kombiniert Untersuchungen durchgeführt, um die vorher beschriebene Verbindung zwischen der Cystatin C-Konzentration und der Überlebenszeit validieren zu können.

Wir wählten diese beiden Parameter zur Korrektur aus, da sowohl ein hohes Alter als auch erhöhte Kreatininkonzentrationen einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben.

Da jedoch nur bei 52 Patienten Kreatinin-Werte vorhanden waren, beschränkt sich die Analyse auf dieses Kollektiv.

Der neu errechnete Mittelwert von Cystatin C liegt bei 1037,31 ng/ml, der von Kreatinin bei 1,179 mg/dl und das mittlere Alter bei 64,44 Jahren.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich für kontinuierliche Cystatin C-Werte nach Bereinigung um die Faktoren Kreatinin und Alter ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben (HR = 1,003; KI = 1,001 - 1,005; $p = 0,015$), der jedoch bei sehr geringer Hazard Ratio klinisch ohne Relevanz blieb. Nach Analyse der nach dem Cystatin C-Mittelwert dichotomisierten Werte wurde unter Einbeziehung der Korrekturfaktoren knapp das Signifikanzniveau verpasst (HR = 0,205; KI = 0,037 - 1,144; $p = 0,071$).

5.5 Time to clinical worsening

Von den untersuchten 165 Patienten ereilte 97 Patienten (58,8%) ein Ereignis (event), welches durch Tod, Lungentransplantation, Therapieerweiterung durch ein PH-spezifisches Medikament oder durch Hospitalisierung aufgrund von Rechtsherzversagen definiert ist. 68 Patienten (41,2%) hatten im Beobachtungszeitraum keines der genannten Ereignisse zu verzeichnen (s. Abb. 13).

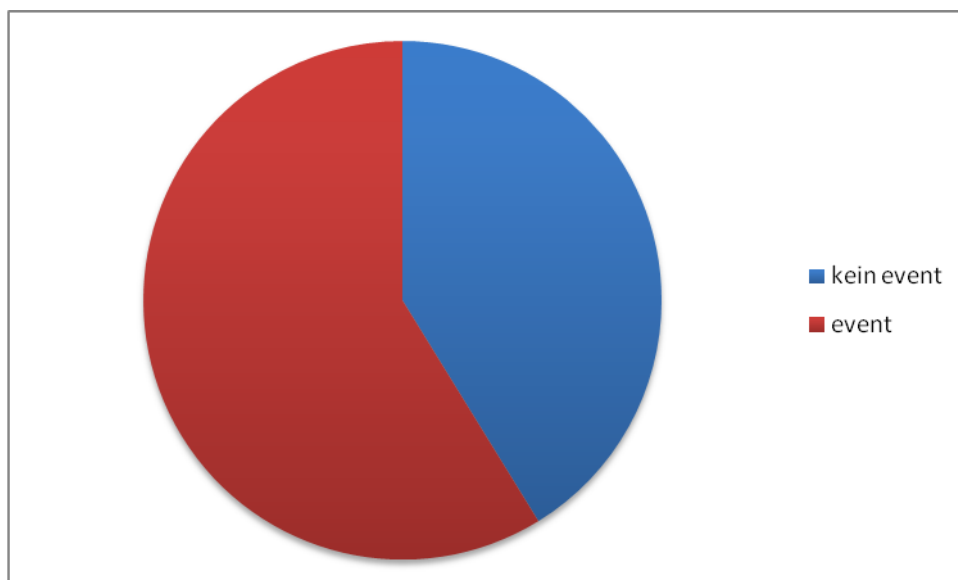


Abb. 13 Time to clinical worsening

Von den Patienten mit klinischer Verschlechterung (event) sind 21 Patienten verstorben (12,7%), 67 Patienten erhielten eine Therapieerweiterung um ein PH-spezifisches Medikament (40,6%) und 9 Patienten mussten aufgrund eines Rechtsherzversagens hospitalisiert werden (5,5%). Kein Patient erhielt eine Lungentransplantation (s. Abb. 14).

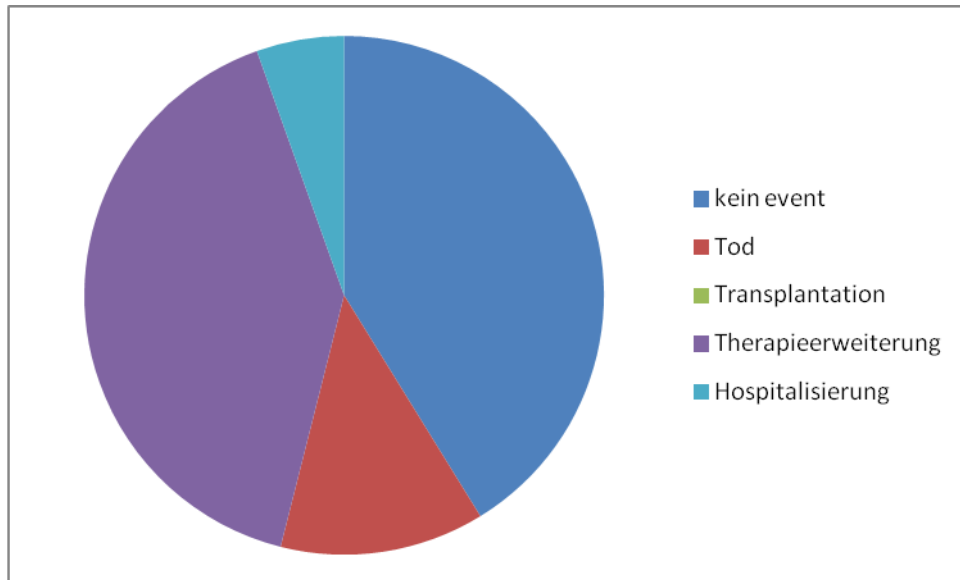


Abb. 14 Time to clinical worsening – Art des Ereignisses

Bei der Betrachtung eines möglichen Einflusses der Cystatin C-Konzentration auf TTCW konnte innerhalb des gesamten Patientenkollektivs in der Cox-Regressionsanalyse kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt werden ($HR = 1,000$; $KI = 0,999 - 1,001$; $p = 0,904$), was sich auch durch Dichotomisierung nach dem Cystatin C-Mittelwert nicht änderte ($HR = 1,069$; $KI = 0,696 - 1,641$; $p = 0,76$).

Da wir bereits in der ätiologischen Population der CTEPH-Patienten ein statistisch signifikantes Ergebnis für erhöhte Cystatin C-Werten aufzeigen konnten, haben wir nach Betrachtung aller Patienten dieses Kollektiv untersucht.

Dabei konnten wir sowohl einen signifikanten Einfluss bei Betrachtung aller gemessenen Cystatin C-Konzentrationen auf TTCW aufzeigen ($HR = 1,002$; $KI = 1,000 - 1,003$; $p = 0,029$), als auch bei den Cystatin C-Werten dichotomisiert nach dem Mittelwert ($HR = 0,341$; $KI = 0,126 - 0,926$; $p = 0,035$). Hierbei haben wir die Einflussfaktoren Kreatinin und Alter mit in die Analyse aufgenommen. Jedoch zeigte auch dieses Analysenergebnis trotz Erreichen des Signifikanzniveaus, dass Cystatin C keine für die Praxis relevante prognostische Funktion hinsichtlich des Überlebens darstellt.

5.6 Korrelationsanalysen

Die Korrelationskoeffizienten mit ** markiert sind auf dem 0,01-Level signifikant, Korrelationskoeffizienten mit * markiert sind auf dem 0,05-Level signifikant.

Die normalverteilten Parameter werden in Tabelle 13 aufgeführt, der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde berechnet.

Nicht-normalverteilt sind die Parameter BNP und PVR, die mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten in einer separaten Tabelle aufgeführt werden (s. Tabelle 14).

Tabelle 13 Korrelationen zwischen Cystatin C und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern (normalverteilt)

	Cystatin C [ng/ml] Pearson-Korrelationskoeffizient Sign. (2-tailed) N
Cystatin C [ng/ml]	1 165
Kreatinin [mg/dl]	0,693 ** 0 162
Kreatininclearance (Cockcroft & Gault) [ml/min]	-0,426 ** 0 162
Kreatininclearance (MDRD) [ml/min/1,73m² KOF]	-0,533 ** 0 162
Harnstoff [mg/dl]	0,244 ** 0,002 162

mPAP [mmHg]	-0,121 0,122 164
CI [l/min/m²]	-0,005 0,947 162
CO [l/min]	-0,026 0,742 163
SvO₂ [%]	0,001 0,985 162
CVP [mmHg]	0,131 0,095 164
6MW [m]	-0,144 0,101 131
PAWP [mmHg]	0,139 0,079 162

Tabelle 14 Korrelationen zwischen Cystatin C und BNP und PVR (nicht-normal-verteilt)

	Cystatin C [ng/ml] Spearman-Korrelationskoeffizient Sign. (2-tailed) N
BNP [pmol/l]	0,150 0,254 120
PVR [dyn * s * cm⁻⁵]	-0,111 0,157 164

Im Folgenden werden die Korrelationen zwischen den gemessenen Kreatinin-Werten und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern aufgelistet (s. Tabelle 15 und Tabelle 16).

Tabelle 15 Korrelationen zwischen Kreatinin und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern (normalverteilt)

	Kreatinin [mg/dl] Pearson-Korrelationskoeffizient Sign. (2-geteilt) N
Cystatin C [ng/ml]	0,693** 0 162
Kreatinin [mg/dl]	1 162
Kreatininclearance (Cockcroft & Gault) [ml/min]	-0,525** 0 162
Kreatininclearance (MDRD) [ml/min/1,73m² KOF]	-0,735** 0 162
Harnstoff [mg/dl]	0,372** 0 162
mPAP [mmHg]	-0,041 0,605 161
CI [l/min/m²]	-0,113 0,157 159

CO [l/min]	-0,089 0,261 160
SvO₂ [%]	-0,092 0,25 159
CVP [mmHg]	0,057 0,476 161
6MW [m]	0,04 0,649 129
PAWP [mmHg]	0,05 0,534 159

Tabelle 16 Korrelationen zwischen Kreatinin und BNP und PVR (nicht-normal-verteilt)

	Kreatinin [mg/dl] Spearman-Korrelationskoeffizient Sign. (2-geteilt) N
BNP [pmol/l]	0,165 0,071 120
PVR [dyn * s * cm⁻⁵]	0,105 0,186 161

6. Diskussion

6.1 Prädiktive Funktion von Cystatin C hinsichtlich des Überlebens bei verschiedenen Ätiologien von pulmonaler Hypertonie

In zahlreichen Studien wurde bereits nach prädiktiven Parametern für pulmonale Hypertonie gesucht. Diese können sowohl nichtinvasiv mittels Belastungstests wie der Spiroergometrie oder dem 6MW, laborchemisch als auch invasiv mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung bestimmt werden.

Humbert et al. [163] ermittelten in einer großen Studie mit 674 Patienten Werte bei unterschiedlichen Subgruppen von pulmonaler Hypertonie. Exemplarisch in der Untergruppe IPAH entsprechen die ermittelten Daten richtungsweisend den in dieser Arbeit erhobenen Werten. Die jeweils erst genannten Ergebnisse beziehen sich auf die Studie von Humbert et al. [163] : mPAP: 56 ± 14 vs. $53,45 \pm 17,87$ mmHg; CI: $2,3 \pm 0,7$ vs. $2,06 \pm 0,5$ l/min/m²; SvO₂: 61 ± 10 vs. $58,9 \pm 9,19\%$; 6MW: 328 ± 112 vs. $320,8 \pm 112,67$ m.

In verschiedenen Untersuchungen wurden cut-off-Werte hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit verschiedener Parameter ermittelt. Jedoch gibt es je nach untersuchten Studienpopulationen Unterschiede bezüglich der Aussagekraft. Wichtig für die Prognose sind die Herzleistung und insbesondere die Rechtsherzfunktion, denn sie stehen in engem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand und dem Überleben der Patienten.

Miura et al. [112] zeigten in ihrem untersuchten Patientenkollektiv mit pulmonaler Hypertonie verschiedener Ätiologien für den laborchemischen Parameter BNP und den hämodynamischen Wert CI in der multivariaten Analyse eine prognostische Funktion hinsichtlich des Überlebens auf ($\text{BNP}_{\text{Überlebende}} = 260,4 \pm 36,4$ [pg/ml] vs. $\text{BNP}_{\text{Verstorbene}} = 517,5 \pm 65,5$ [pg/ml]; $p < 0,05$; $\text{CI}_{\text{Überlebende}} = 2,68 \pm 0,08$ [l/min/m²] vs. $\text{CI}_{\text{Verstorbene}} = 2,29 \pm 0,11$ [l/min/m²]; $p < 0,05$). Der Parameter RAP war nur in der univariaten Analyse signifikant ($\text{RAP}_{\text{Überlebende}} = 6,1 \pm 0,4$ [mmHg] vs. $\text{RAP}_{\text{Verstorbene}} = 8,7 \pm 0,9$ [mmHg]; $p < 0,05$).

Für den laborchemischen Faktor BNP konnten Leuchte et al. [84] in einem Kollektiv mit 176 Patienten verschiedener Ätiologien von PH bei den Verstorbenen ($n = 31$) vermehrt höhere BNP-Konzentrationen feststellen ($n = 17$ erhöht, $n = 14$ nicht erhöht) als bei den Überleben-

den ($n_{\text{Überlebende}} = 145$, davon $n = 37$ erhöht, $n = 108$ nicht erhöht). Der Normbereich für BNP lag nach Alters- und Geschlechtsanpassung bei 18 - 75 pg/ml.

In der univariaten Analyse stellte sich BNP als prognostischer Parameter hinsichtlich der Überlebenszeit ($HR = 2,94$; $KI = 1,45 - 5,99$; $p < 0,01$) heraus, was sich auch in der multivariaten Analyse bestätigte.

Dabei konnte keine Korrelation zwischen BNP und dem Alter nachgewiesen werden, zudem ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Probanden (Daten nicht aufgeführt).

Patienten, die während der Follow-up-Periode (Mean ≈ 1 Jahr) verstarben, zeigten höhere BNP-Werte auf. Dies bedeutete zugleich, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu haben oder zu versterben.

Von der Studie ausgeschlossen wurden von Anfang an Patienten mit Linksherzerkrankung. Aus diesem Grund konnte geschlussfolgert werden, dass eine BNP-Erhöhung eine Folge von pulmonalem Hochdruck ist.

Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem mPAP < 35 mmHg ($n = 129$) niedrigere BNP-Konzentrationen aufwiesen ($25,94 \pm 3,71$ pg/ml) gegenüber Patienten mit mPAP-Werten > 35 mmHg ($297,35 \pm 53,82$ pg/ml; $p < 0,001$).

Fijalkowska et al. [178] ermittelten für NT-proBNP als cut-off einen Wert von 1400 pg/ml, worüber Patienten mit einer schlechten Prognose mit 88%iger Sensitivität und 53%iger Spezifität ermittelt werden konnten. Mittels multivariater Analyse konnte die signifikante prognostische Funktion von NT-proBNP ausgedrückt durch log-Werte bestätigt werden ($HR = 3,19$; $KI = 1,37 - 7,42$; $p = 0,007$). Zudem zeigten sich Korrelationen mit CI ($r = -0,65$; $p < 0,001$), mRAP ($r = 0,45$; $p < 0,001$) und PVR ($r = 0,43$; $p < 0,001$), jedoch nicht mit dem mPAP ($r = 0,01$; NS).

Bei Patienten mit CTEPH [120] konnte für diejenigen mit einer 6MW-Strecke < 298 m ($p = 0,002$), einem mPAP ≥ 40 mmHg ($p < 0,02$), einem RAP ≥ 12 mmHg ($p = 0,009$) und einem PVR ≥ 584 dyn \cdot s \cdot cm $^{-5}$ ($p = 0,002$) eine schlechtere Prognose verzeichnet werden.

Für den mPAP wurde in einer weiteren Studie [118] ein Grenzwert von 30 mmHg ermittelt. Mit Werten darüber wiesen Patienten in der Cox-Regressionsanalyse ein schlechteres Outcome auf ($p < 0,02$). Die 5-JÜR lag bei Patienten mit einem mPAP von 31 - 40 mmHg unter 50%, mit 41 - 50 mmHg um die 20% und bei einem Wert > 50 mmHg deutlich unter 10%.

Für PAH-Patienten erstellten die National Institutes of Health ein Register [31], welches Aufschluss über die Prognose mithilfe einer erstellten Gleichung geben soll. Ein erhöhter mPAP (HR = 1,16; KI = 1,05 - 1,28), ein erhöhter mRAP (HR = 1,99; KI = 1,47 - 2,69) und ein erniedrigter CI (HR = 0,62; KI = 0,46 - 0,82) zeigten in der multivariaten Analyse prognostische Relevanz.

Bei IPAH-Patienten ist die prädiktive Funktion u.a. von der Therapie abhängig [179]. Unter konventioneller Therapie waren ein erhöhter mPAP [31, 180], ein erhöhter mRAP [31] und ein verminderter CI [31, 117] mit einer schlechteren Überlebenszeit verbunden. Der RAP erwies sich jedoch als Wert mit der größten Aussagekraft. Unter den laborchemischen Parametern wurde bei BNP ein Grenzwert von 180 pg/ml ermittelt. Patienten mit Werten unterhalb dieser Konzentration wiesen eine höhere Überlebensrate auf.

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine weitere Studie mit 61 IPAH-Patienten [117].

Ein erhöhter RAP ($RAP_{\text{Überlebende}} = 5,8 \pm 4 \text{ mmHg}$ vs. $RAP_{\text{Verstorbene}} = 9,3 \pm 4,7 \text{ mmHg}$; $p < 0,05$) und ein erniedrigter CI ($CI_{\text{Überlebende}} = 3,81 \pm 1,47 \text{ l/min/m}^2$ vs. $CI_{\text{Verstorbene}} = 2,37 \pm 0,63 \text{ l/min/m}^2$; $p < 0,001$) zeigten in der multivariaten Analyse eine prognostische Relevanz (RAP: HR = 4,30; KI = 1,20 - 15,4; $p = 0,02$; CI: HR = 11,4; KI = 1,32 - 96,4; $p = 0,02$).

Für den PVR-Index konnte nur in der univariaten Analyse eine prognostische Bedeutung erreicht werden ($PVRI_{\text{Überlebende}} = 17,6 \pm 7,6 \text{ [U]}$; $PVRI_{\text{Verstorbene}} = 31 \pm 12 \text{ [U]}$; $p < 0,001$) mit HR = 3,40; KI = 1,27 - 9,07; $p = 0,01$.

Nagaya et al. [92] zeigten, dass bei IPAH-Patienten mit einer BNP-Konzentration $\geq 150 \text{ pg/dl}$ eine signifikant schlechtere Überlebensrate vorlag ($p < 0,05$). Außerdem ergaben sich in der Untersuchung Korrelationen von BNP mit mPAP ($r = 0,42$; $p < 0,001$), CO ($r = -0,51$; $p < 0,001$), TPR ($r = 0,59$; $p < 0,001$) und RAP ($r = 0,55$; $p < 0,001$).

BNP ging als einziger noninvasiver Verlaufsparemeter aus der Studie hervor, mit dem in der multivariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte (HR = 25,880; $p < 0,05$).

Wensel et al. [115] untersuchten mittels spiroergometrisch ermittelter Parameter und dem 6MW prädiktive Faktoren hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit. Patienten mit einem maximalen systolischen Blutdruck unter Belastung $> 120 \text{ mmHg}$ hatten eine bessere Prognose zu verzeichnen als Patienten mit Werten $\leq 120 \text{ mmHg}$ (kumulatives Überleben 93%; KI =

86 - 100 versus 34%; KI = 15 - 53). Ebenso wiesen Patienten mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme $> 10,4$ ml/kg/min eine signifikant höhere 1-JÜR auf (91%; KI = 82 - 97) gegenüber Patienten mit einer peak $VO_2 \leq 10,4$ ml/kg/min (50%; KI = 40 - 67; $p < 0,001$). Ein maximaler systolischer Blutdruck ≤ 120 mmHg und eine peak $VO_2 \leq 10,4$ ml/kg/min waren in der bivariaten Cox-Regressionsanalyse unabhängige prädiktive Faktoren hinsichtlich der Mortalität (HR = 5,9; $p < 0,0001$ und HR = 2,6; $p < 0,05$).

Durch den echokardiographisch ermittelten Parameter TAPSE [113] konnte bei einem Wert von $< 1,8$ cm ein 5,7-fach erhöhtes Risiko zu versterben ausgemacht werden (HR = 5,7; KI = 1,3 - 24,9; $p = 0,02$). Es bestand zudem auch eine Assoziation zwischen Werten $< 1,8$ cm und einer rechtsventrikulären systolischen Dysfunktion, ausgedrückt mittels CI (1,9 vs. 2,7 l/min/m² bei Werten $> 1,8$ cm). Zudem waren die 1- und die 2-JÜR bei Patienten mit einer TAPSE $< 1,8$ cm deutlich verringert gegenüber denen mit Werten darüber (60 bzw. 50% vs. 94 bzw. 84%).

Die Verbindung zwischen kardiopulmonalem und renalem System hinsichtlich einer vorliegenden Dysfunktion ist entscheidend für die Prognose, da es aufgrund von Flüssigkeitsretention zu einer vermehrten Belastung des rechten Herzens kommt. Als wichtiger Kontrollparameter wurde Kreatinin hinsichtlich seiner prognostischen Funktion bei PH untersucht. Auf eine von Shah et al. [128] durchgeführte Studie bei PAH-Patienten hinsichtlich der prognostischen Funktion von Kreatinin wird unter Punkt 6.3 Korrelationsanalysen zwischen Kreatinin und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern näher eingegangen.

Von Leuchte et al. [85] wurden in einer weiteren Studie prädiktive Werte für Mortalität bei pulmonaler Hypertonie untersucht. Hier erfüllte nur NT-proBNP sowohl in der univariaten (HR = 10,57; KI = 1,38 - 81,04; $p < 0,05$) als auch in der multivariaten Analyse die Funktion eines signifikanten unabhängigen prognostischen Parameters. Des Weiteren konnte bei Patienten mit einer isolierten PH eine Korrelation von NT-proBNP-Werten mit Serum-Kreatinin beschrieben werden ($r = 0,52$; $p < 0,001$). Zudem korrelierte Serum-Kreatinin mit mPAP ($r = 0,22$; $p < 0,05$), PVR ($r = 0,24$; $p < 0,01$), RAP ($r = 0,29$; $p < 0,01$), CO ($r = -0,23$; $p < 0,05$) und CI ($r = -0,3$; $p < 0,01$). NT-proBNP zeigte einen inversen Zusammenhang mit der Kreatininclearance ($r = -0,33$; $p < 0,001$), was in allen untersuchten PH-Gruppen unabhängig von der Ätiologie beobachtet wurde [85]. BNP korrelierte mit hämodynamischen Parametern und Kreatininwerten ($r = 0,38$; $p < 0,001$), jedoch nicht mit der Kreatininclearance [85].

Neben den bereits genannten prädiktiven Faktoren ist jedoch eine weitere Risikostratifizierung notwendig, um eine therapeutische Patientenführung zu optimieren und das Outcome zu verbessern.

In den USA wurde in einer prospektiven Studie mit 2716 PAH-Patienten das REVEAL-Register [181] mit den Zielen erstellt, das Outcome der Patienten zu vergleichen, einen Algorithmus hinsichtlich der Therapie zu entwickeln und neue prognostische Parameter zu identifizieren, die eine Verlaufsbeurteilung für die Zukunft erleichtern sollen. Dabei wurde die prognostische Funktion hinsichtlich der 1-JÜR untersucht.

Mit einer erhöhten Sterblichkeit waren ein $PVR > 32$ Wood units ($HR = 4,1$; $KI = 2,0 - 8,3$), das Vorhandensein einer portopulmonalen Hypertonie ($HR = 3,6$; $KI = 2,4 - 5,4$), Männer mit einem Lebensalter > 60 Jahre ($HR = 2,2$; $KI = 1,6 - 3,0$), das Vorhandensein einer PAH in der familiären Vorgeschichte ($HR = 2,2$; $KI = 1,2 - 4,0$) und ein bestehendes NYHA-Stadium IV ($HR = 3,1$; $KI = 2,2 - 4,4$) assoziiert. In der multivariaten Analyse waren jedoch nur ein systolischer Blutdruck < 110 mmHg, eine Herzfrequenz > 92 /min, eine BNP-Konzentration > 180 pg/ml und ein $PVR > 32$ Wood units Parameter, die eine erhöhte Mortalität mit sich führten. Patienten mit einer 6MW-Strecke ≥ 440 m, BNP-Werten < 50 pg/ml, einer NYHA-Klasse I und einer CO-Diffusionskapazität $\geq 80\%$ wiesen eine höhere 1-JÜR auf.

Zudem hatten PAH-Patienten mit einer portalen Hypertension ein erhöhtes Risiko zu versterben [182] (multivariates $HR = 2,8$; $KI = 1,04 - 7,4$; $p = 0,04$), ebenso Patienten mit einer PAH-assoziierten Sklerodermie, die gegenüber PAH-Patienten ohne Sklerodermie schlechtere Überlebensraten aufwiesen [183] (1-, 2- und 3-JÜR 82%, 46%, 39% vs. 87%, 79%, 64%, $p < 0,01$, log-rank-Test).

Im Vergleich zum NIH-Register [31], in dem RAP, CI und mPAP als wichtige prädiktive Faktoren ermittelt wurden, konnte im REVEAL-Register nur einem erhöhten mRAP und einem deutlich erhöhten PVR in der multivariaten Analyse der Status als unabhängige Vorhersageparameter zuteil werden [181].

Eine neue Erkenntnis, die durch die REVEAL-Studie erlangt wurde, ist, dass eine positive Familienanamnese bezüglich PH einen Überlebensnachteil darstellt.

Daher ist es wichtig, weitere signifikante prädiktive Parameter zu evaluieren, da u.a. ein drohendes Rechtsherzversagen aufgrund einer pulmonalen Hypertonie nur sehr schwer abzuschätzen ist.

In mehreren Studien wurde bereits die prognostische Wertigkeit von Cystatin C untersucht. Muntner et al. [142] zeigten, dass die Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten ohne bekannte Nierenerkrankungen mit erhöhten Cystatin C-Werten steigt (multivariat adjustierte HR = 1,55; KI = 1,13 - 2,13; $p < 0,05$). Diese betrug bei Patienten im obersten Quartil mit Cystatin C-Konzentrationen $\geq 1,04$ g/dl 16,7% gegenüber einer Prävalenz von 6,0% im untersten Quartil (Cystatin C $< 0,78$ g/dl).

Shlipak et al. [143] bestätigten den Einfluss von Cystatin C zum einen auf die allgemeine Sterblichkeit (HR = 1,33; KI = 1,25 - 1,40), zum anderen sowohl auf die kardiovaskulär bedingte (HR = 1,42; KI = 1,30 - 1,54) als auch auf die nicht kardiovaskulär bedingte Mortalität (HR = 1,26; KI = 1,17 - 1,36). Im weiteren Verlauf ergab sich auch ein erhöhtes Risiko einen Herzinfarkt (HR = 1,20; KI = 1,06 - 1,36) oder Schlaganfall (HR = 1,22; KI = 1,08 - 1,38) zu erleiden und andere Herzerkrankungen (HR = 1,28; KI = 1,17 - 1,40) zu bekommen.

20% der Patienten mit hohen Cystatin C-Werten, die im obersten Quintel der gemessenen Cystatin C-Konzentrationen mit Werten $> 1,29$ mg/l lagen, hatten ein doppelt so hohes Risiko an einem kardiovaskulär bedingten Ereignis zu versterben (HR = 2,27; KI = 1,73 - 2,97) und ein fast um die Hälfte höheres Risiko einen Herzinfarkt (HR = 1,48; KI = 1,08 - 2,02) bzw. einen Schlaganfall zu erleiden (HR = 1,47; KI = 1,09 - 1,96) [144]. Außerdem bestand zwischen Cystatin C und dem Mortalitätsrisiko eine lineare Beziehung, die bis zu den untersten Werten reichte. Bei Kreatinin im Vergleich dazu gab es diese Verbindung nur bei hohen Werten im Sinne einer J-Kurve. Somit scheinen niedrige Cystatin C-Werte sogar vor kardiovaskulären Ereignissen zu schützen.

Ebenso beschrieben Urbonaviciene et al. [145] für Patienten mit Cystatin C-Werten > 1 mg/l ein doppelt so hohes Risiko hinsichtlich der allgemeinen Sterblichkeit (HR = 2,2; KI = 1,22 - 4,12) und ein dreifach erhöhtes Risiko für die kardiovaskulär bedingte Mortalität (HR = 3,2; KI = 1,39 - 7,59).

Auch für Patienten mit einer stabilen KHK [184], die erhöhte Cystatin C-Werte ($\geq 1,30$ mg/l) aufwiesen, konnte ein erhöhtes Risiko sowohl für allgemeine Mortalität (HR = 3,6; KI = 1,8 - 7,0), kardiovaskuläre Ereignisse (HR = 2,0; KI = 1,0 - 3,8) als auch für Herzversagen (HR = 2,6; KI = 1,0 - 6,9) verzeichnet werden.

Peralta et al. [146] zeigten darüber hinaus auch eine signifikante Korrelation zwischen Cystatin C und dem systolischen Blutdruck auf ($1,19 \pm 0,55$ mmHg pro 0,4 mg/l Anstieg von Cystatin C; $p = 0,03$). Jedoch konnte keine signifikante Verbindung zwischen Cystatin C und dem diastolischen Blutdruck nachgewiesen werden ($0,34 \pm 0,40$ mmHg pro 0,4 mg/l Cystatin C-Anstieg; $p = 0,39$).

Da Cystatin C bereits in den genannten Studien als prognostischer Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben und von Shah et al. [128] auch für erhöhte Kreatinin-Konzentrationen bei IPAH-Patienten ein Zusammenhang mit Versterben aufgezeigt werden konnte (s. Ausführungen unter Punkt 6.3), wurde in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich einer prognostischen Funktion von Cystatin C für verschiedene Formen von pulmonaler Hypertonie untersucht. Zudem konnte bereits gezeigt werden, dass Cystatin C Kreatinin in puncto Sensitivität im „kreatininblinden“ Bereich überlegen ist [185].

Das erste Ziel der Arbeit war zu klären, ob Cystatin C für die verschiedenen Untergruppen von pulmonaler Hypertonie eine prognostische Funktion erfüllt.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs konnte zunächst kein signifikanter Einfluss von erhöhten Cystatin C-Werten auf das Überleben beobachtet werden. Nach Unterteilung der Patienten mithilfe des Cystatin C-Mittelwertes des Gesamtkollektivs wurde ein klinisch relevanter Unterschied bezüglich des Überlebens – ermittelt durch die Cox-Regressionsanalyse – sichtbar, der jedoch statistisch nicht signifikant war.

Dabei zeigte sich für die Patienten mit Cystatin C-Werten oberhalb des errechneten Mittelwertes ein rund doppelt so hohes Risiko zu versterben ($HR = 1,833$, $KI = 0,966 - 3,479$; $p = 0,064$).

Auch nach Aufteilung in die ätiologischen Gruppen konnte bei Betrachtung der kontinuierlichen Cystatin C-Werte kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen den einzelnen Gruppen festgemacht werden.

Erst nach der Untersuchung der Ätiologien CTEPH, CVD und IPAH bezüglich des Cystatin C-Mittelwertes fiel für die Subgruppe CTEPH ein hoch signifikanter Einfluss hinsichtlich des Überlebens auf ($p = 0,00885$), jedoch nicht für die anderen Gruppen CVD und IPAH.

Für die Subgruppe CTEPH hatten bereits Saouti et al. [120] in ihrer Studie mit 84 inoperablen CTEPH-Patienten nach Prädiktoren für Überleben gesucht. Cystatin C wurde nicht in die Analyse eingeschlossen. Von den laborchemischen Parametern wurde nur NT-proBNP untersucht.

Der 6MW ging als einziger unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben aus der Analyse hervor, sowohl in der univariaten ($HR = 0,778$; $KI = 0,640 - 0,947$; $p = 0,003$) als auch in der multivariaten Analyse ($HR = 0,995$; $KI = 0,991 - 0,998$; $p = 0,003$). Hämodynamische Parameter wie mPAP, RAP und PVR zeigten nur in der univariaten Analyse eine prognostische Funktion (mPAP: $HR = 1,038$; $KI = 1,003 - 1,074$; $p = 0,034$; RAP: $HR =$

1,072; KI = 1,009 - 1,140; $p = 0,025$; PVR: HR = 1,221; KI = 1,004 - 1,486; $p = 0,004$). In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit $mPAP \geq 40$ mmHg ($p < 0,02$), $RAP \geq 12$ mmHg ($p = 0,009$), $PVR \geq 584$ dyn * s * cm⁻⁵ ($p = 0,002$) und $6MW < 298$ m ($p = 0,002$) eine schlechte Prognose haben.

Die untersuchten Parameter wurden jeweils bei Eintritt der Patienten in die Studie, also vor Diagnosestellung, erhoben. Daher ist es fraglich, zu welchen Zeitpunkten bei den Patienten die endgültige Diagnose inoperable CTEPH gestellt wurde und inwiefern das Voranschreiten der Erkrankung Hämodynamik, laborchemische und klinische Parameter verändert haben könnte.

In dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv wurde keine direkte Gegenüberstellung zwischen operierten und nicht operierten CTEPH-Patienten gemacht. Die vor dem Untersuchungszeitpunkt operierten Patienten ($n = 2$) wurden von der CTEPH-spezifischen Analyse ausgeschlossen, da davon auszugehen ist, dass sich nach erfolgter Operation die pulmonalen Widerstandsverhältnisse wieder normalisieren.

Patienten, die nach dem Zeitpunkt der Blutentnahme und Rechtsherzkatheteruntersuchung operiert wurden, sind in der Analyse mit den nicht operierten Patienten zusammengefasst worden. Dabei unterscheiden sich die Patienten bezüglich des Ereignisses, welches durch Tod, Operation oder Status noch lebendig am Ende des Beobachtungszeitraumes definiert ist. Dabei konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis für erhöhte Cystatin C-Konzentrationen bei Betrachtung der Überlebenszeit von CTEPH-Patienten erzielt werden, jedoch blieb dies aufgrund der niedrigen Hazard Ratio ohne klinische Relevanz.

Für den PVR wurde im Gesamtpatientenkollektiv ebenfalls ein hoch signifikanter Einfluss auf das Überleben mittels Cox-Regressionsanalyse erzielt. Dies diente uns als interne Kontrolle, da diesem hämodynamisch ermittelten Wert bereits eine prädiktive Funktion zugesprochen wurde.

Zur weiteren Untersuchung der prognostischen Funktion von Cystatin C auf die Überlebenszeit haben wir mittels der Faktoren Kreatinin und Alter, die einzeln betrachtet ebenfalls das Überleben beeinflussen, korrigiert. Hierbei konnte keine klinisch relevante prognostische Wertigkeit erzielt werden (HR = 1,003), wenngleich das Ergebnis statistisch signifikant ist. Hinsichtlich der besseren Beurteilung einer eventuell vorhandenen prognostischen Bedeutung von Cystatin C wurde der Parameter TTCW mittels Cox-Regressionsanalyse untersucht und ebenfalls nach den Einflussgrößen Kreatinin und Alter korrigiert. Hierbei konnte nur im Kollektiv der Patienten mit CTEPH ein unabhängiges statistisch signifikantes Ergebnis erzielt

werden, jedoch mit einer irrelevanten Hazard Ratio von 1,002, die ohne klinische Bedeutung ist.

Somit kann festgehalten werden, dass bei Betrachtung der Überlebenszeiten der untersuchten Patientenkollektive die Cystatin C-Konzentration keinen prognostischen Wert für die Abschätzung der Mortalität ergab.

6.2 Korrelationsanalysen zwischen Cystatin C und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern

Die zweite Zielsetzung dieser Arbeit war es, Korrelationen zwischen Cystatin C und anderen Parameter aufzuzeigen.

Es ließ sich jedoch nur zwischen Cystatin C und folgenden laborchemischen Parametern ein signifikanter Zusammenhang mit $p < 0,01$ finden:

Kreatinin	$r = 0,693$
Kreatininclearance (Cockcroft & Gault)	$r = -0,426$
Kreatininclearance (MDRD)	$r = -0,535$
Harnstoff	$r = 0,244$

Die Korrelation zwischen Cystatin C und Harnstoff ist zwar signifikant ($p < 0,01$), jedoch nur schwach ausgeprägt ($r = 0,244$).

Zwischen Cystatin C und den hämodynamischen Parametern konnte keine Korrelation ermittelt werden.

6.3 Korrelationsanalysen zwischen Kreatinin und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern

Im Folgenden werden Korrelationen zwischen Kreatinin und den erhobenen laborchemischen Parametern aufgeführt. Die angegebenen Korrelationen sind signifikant ($p < 0,01$).

Cox-Regressionsanalysen für den Zusammenhang der folgenden genannten Parameter mit der Überlebenszeit sind aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht möglich.

Kreatininclearance (Cockcroft & Gault)	$r = -0,525$
Kreatininclearance (MDRD)	$r = -0,735$
Harnstoff	$r = 0,372$

Diese Untersuchungen dienten vorrangig als interne Kontrolle. Es zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Kreatinin und der Kreatininclearance nach Cockcroft und Gault ($r = -0,525$, $p = 0,01$) und mit der Kreatininclearance, berechnet mittels MDRD-Formel ($r = -0,735$, $p = 0,01$). Die Korrelation mit Harnstoff ist nur schwach ausgeprägt ($r = 0,372$, $p = 0,01$).

Korrelationen mit Kreatinin sind hier in Anlehnung an eine von Shah et al. [128] durchgeführte Studie genannt. Sie ermittelten in ihrem untersuchten Kollektiv mit 500 PAH-Patienten, dass sowohl Kreatininwerte zwischen 1,0 und 1,4 mg/dl als auch Konzentrationen $> 1,4$ mg/dl mit einer reduzierten Überlebenszeit verbunden sind (HR = 1,65; KI = 1,26 - 2,17; $p < 0,0001$ vs. HR = 2,54; KI = 1,73 - 3,71; $p < 0,0001$). Dabei ließ sich eine Assoziation von initial gemessenen hohen Serum-Kreatininwerten mit hohen rechtsatrialen Drücken und niedrigem CI ermitteln. Jedoch zeigte sich nur für den RAP ein signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben.

Jeweils zu Beginn der ersten Untersuchung wurde die Serum-Kreatininkonzentration bestimmt. Die Hälfte der Patienten war schon bei ihrem Eintritt in die Studie diuretisch eingestellt. Jedoch ist nicht ersichtlich, wie sich die Hämodynamik der Patienten unter diuretischer Therapie entwickelte. Ob eine diuretische Therapie vorliegt ist von Bedeutung, denn sie ist Teil der Rechtsherzinsuffizienztherapie und macht die Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung möglich. Daher ist bei schweren Krankheitsverläufen mit einem erhöhten Gebrauch von Diuretika zu rechnen, um symptomatisch gegen die Beschwerden wie periphere Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse, usw. vorgehen zu können. Kontrollierte Studiendaten zum Effekt einer diuretischen Therapie bei PH liegen jedoch nicht vor [3].

Aus diesem Grund wurde die diuretische Therapie von Shah et al. [128] als Kovariate in die statistische Untersuchung mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse einbezogen. Es ergab sich unter diuretischer Therapie bei gleichzeitigem Vorliegen einer PH ein erhöhtes Risiko zu versterben, da die diuretische Therapie mit einer schlechten Nierenfunktion und einer schlechteren Prognose hinsichtlich des Überlebens vergesellschaftet ist. Dieser Aspekt war bereits bekannt, jedoch bisher nur bei Studien, die sich mit Linksherzerkrankungen befasst hatten [186, 187].

Beobachtet wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Serum-Kreatininwerten und dem RAP, der am stärksten bei Drücken < 10 mmHg ausgeprägt war, was auf 50% der Patienten zutraf.

Jedoch wurden von Shah et al. [128] Patienten mit Nierenerkrankungen vor Studienbeginn nicht herausgefiltert. Daher ist nicht genau bekannt, ob zu Beginn der Studie bereits zugrunde liegende Nierenerkrankungen bestanden haben oder sich eine PH-assoziierte Niereninsuffizienz entwickelt hat, die im weiteren Verlauf zu einem Kreatininanstieg führte. Des Weiteren machten Shah et al. [128] eine Nierenverschlechterung allein an Serum-Kreatininerhöhungen fest, wobei hier der „kreatininblinde“ Bereich von 40 bis 80 ml/min/1,73 m² erwähnt werden soll, in dem Kreatinin trotz eines Abfalls der glomerulären Filtrationsrate noch nicht ansteigt. Der Großteil unserer 165 Patienten (n = 126) lag mit der GFR in diesem „kreatininblinden“ Bereich bei einem Kreatininmittelwert von 1,1 mg/dl.

In diesem GFR-Bereich zeigt sich die deutlich höhere Sensitivität von Cystatin C gegenüber Kreatinin [185]. Dadurch lassen sich auftretende Nierenfunktionsstörungen früher erkennen, erfordern jedoch auch eine lange Nachbeobachtungszeit, was in der vorliegenden Patientenuntersuchung nicht gut abgebildet ist.

In unserem betrachteten Kollektiv wurde vor dem Untersuchungszeitpunkt bei fünf Patienten eine Niereninsuffizienz festgestellt, wovon sich ein Patient im Stadium II und vier Patienten im Stadium III befanden (s. Tabelle 6). Dieser Aspekt wurde jedoch bei der Analyse aufgrund der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt.

Bei 162 Patienten, da nicht von allen 165 Patienten Kreatininwerte untersucht wurden, konnte zwischen Kreatinin und den hämodynamischen Werten keine Korrelation ermittelt werden, ebenso nicht bei der separaten Beobachtung der Gruppen CTEPH, CVD und IPAH (Daten zu Subpopulationen nicht aufgeführt). Da der RAP unter Normalbedingungen dem ZVD entspricht, wurde letzterer als Korrelationspartner genommen. Aber sowohl bei Betrachtung aller ZVD-Werte als auch nur der Werte < 10 mmHg, bei der Shah et al. [128] die stärkste Korrelation zu Serum-Kreatininwerten ermittelt hatten, konnte in unserem Patientenkollektiv kein Zusammenhang beobachtet werden (Daten wegen fehlender Relevanz nicht aufgeführt).

6.4 Limitationen der Arbeit

Untersucht wurden retrospektiv 165 Patienten der PH-Untergruppen CTEPH, CVD und IPAH, deren Blutproben im Zeitraum 2003 bis 2008 gesammelt und aufbereitet wurden. Als Enddatum unseres Untersuchungszeitraumes wurde der 20. Oktober 2009 fest gesetzt, dadurch ergeben sich für die Patienten unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume.

Es wurden nicht von allen Patienten Kreatininwerte ermittelt, außerdem konnten aufgrund der niedrigen Fallzahlen der verstorbenen Patienten bestimmte statistische Analysen nicht vorgenommen und nur Tendenzen aufgezeigt werden.

Die Patientengruppen weisen relativ geringe Größen auf, wobei die Fallzahl mit 55 Patienten pro Kollektiv zufällig ausgewählt wurde. Durch ein größeres Kollektiv und längere Beobachtungszeiträume hätten untersuchte statistisch signifikante Ergebnisse noch deutlicher ausfallen können und sich eventuell eine prognostische Funktion für Cystatin C darstellen lassen.

Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass beim Untersuchungszeitpunkt bereits mehr als die bekannten fünf Fälle mit Niereninsuffizienz vorgelegen haben. Erhöhte Cystatin C-Konzentrationen stellen einen Risikofaktor dar, im Laufe der Zeit an Nierenversagen zu erkranken, jedoch muss bei erhöhten Werten nicht zwangsläufig eine Nierenerkrankung vorliegen. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist insgesamt jedoch bei Vorliegen erhöhter Cystatin C-Konzentrationen vergrößert.

6.5 Ausblick in die Zukunft und klinischer Stellenwert von Biomarkern und prognostischen Parametern bei pulmonaler Hypertonie

Biomarkern wird bei der Früherkennung und der Verlaufskontrolle von Krankheiten eine besondere Bedeutung zuteil.

Auch hämodynamische und klinische Parameter können vor allem zur Verlaufsbeurteilung der PH herangezogen werden.

Trotzdem lassen sich definitive Vorhersageparameter nur schwer ermitteln.

Nachdem Cystatin C mehrfach in Studien hinsichtlich der Sterblichkeit bei kardiovaskulären Erkrankungen einen prognostischen Stellenwert erreichen konnte und sich auch Serum-Kreatinin bei IPAH-Patienten als ein Prädiktor für Mortalität herausgestellt hatte, entwickelte sich der Grundgedanke dieser Arbeit, Cystatin C aufgrund seiner bereits bekannten Überlegenheit gegenüber Kreatinin im „kreatininblinden“ Bereich hinsichtlich seiner prognostischen Funktion bei verschiedenen Ätiologien von PH zu untersuchen.

Es müssten in Zukunft größere Kollektive auch anderer Subpopulationen von pulmonaler Hypertonie untersucht werden, um größere Fallzahlen zu erreichen. Dann wären auch Cox-Regressionsanalysen für bereits bekannte prognostische Parameter wie den 6MW möglich.

7. Zusammenfassung

Um den Verlauf von Krankheiten besser abschätzen und das Outcome von Patienten verbessern zu können, ist die Etablierung von Biomarkern essentiell. Besondere Aufmerksamkeit ist vor allem den Parametern zu schenken, welche relativ schnell und einfach z.B. durch Blutuntersuchungen erhoben werden können. Die vorliegende Arbeit verfolgte vor diesem Hintergrund drei Untersuchungsziele.

Zunächst war zu klären, ob Plasma-Cystatin C ein Prädiktor hinsichtlich des Überlebens bei verschiedenen Ätiologien von pulmonaler Hypertonie ist. Hierzu wurden 165 Patienten der Ätiologien CTEPH, CVD und IPAH untersucht. Verstorbene Patienten wiesen hierbei erhöhte Werte gegenüber überlebenden Patienten auf.

Für die Differenzierung von Überlebenden und Verstorbenen stellte sich der errechnete Mittelwert von Cystatin C als besonders aussagekräftig heraus. Bei Patienten oberhalb dieses Wertes konnte eine annähernd doppelt so hohe Sterbewahrscheinlichkeit festgestellt werden, das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) wurde hierbei jedoch knapp verpasst ($HR = 1,833$; $p = 0,064$). Verdeutlicht wurde dieser Effekt durch die Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Bei Betrachtung der einzelnen Ätiologien konnte nur für die Subpopulation CTEPH ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Einflusses von Cystatin C auf das Überleben ermittelt werden, der unbeeinflusst von Variablen wie Kreatinin und Alter war. Dieser Effekt war klinisch jedoch ohne Relevanz. Das Risiko zu versterben erhöhte sich pro ng/ml Cystatin C um 0,3%.

Hinsichtlich der prognostischen Funktion wurde der Parameter TTCW untersucht.

Als Ereignisse waren Tod, Lungentransplantation, Therapieerweiterung um ein PH-spezifisches Medikament und Hospitalisierung aufgrund von Rechtsherzdekompensation definiert.

Im Patientenkollektiv von CTEPH konnte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis für Cystatin C auch nach Bereinigung um die Faktoren Kreatinin und Alter ermittelt werden.

Schlussfolgernd lässt sich jedoch sagen, dass dieses Ergebnis ohne Konsequenz für die Praxis bleibt und dass Cystatin C keine Funktion als Prognoseparameter hinsichtlich des Überlebens der untersuchten ätiologischen Gruppen hat.

Weiteres Ziel war es, Korrelationen zwischen Cystatin C und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern aufzuzeigen.

Es konnte nur eine signifikante Verbindung ($p < 0,001$) zwischen Cystatin C und Kreatinin, der Kreatininclearance und Harnstoff ermittelt werden, jedoch nicht zu hämodynamischen Parametern.

Die Untersuchung von Korrelationen zwischen Kreatinin und weiteren Parametern im Rahmen einer internen Kontrolle lieferte nur eine signifikante Verbindung zu Kreatininclearance und Harnstoff, jedoch nicht zu hämodynamischen Parametern.

8. Summary

In order to better assess the progression of diseases and to improve outcome of patients, the establishment of biomarkers is essential. Particular attention must be paid to parameters which can be collected in a relatively fast and easy manner, for instance by means of blood tests. In this context, this study had three research objectives.

The dissertation should clarify whether plasma cystatin c is a predictor of survival concerning various aetiologies of pulmonary hypertension. In order to address this question, together 165 patients of the aetiologies CTEPH, CVD and IPAH were examined.

Deceased patients had increased cystatin c values compared to surviving patients.

As a result, the calculated mean value of cystatin c could be established as an important threshold value. Patients above this value showed a clinically visible, almost twice as high rate of death. However, the level of significance ($p < 0.05$) was slightly missed ($HR = 1.833$; $p = 0.064$). This effect was illustrated by the Kaplan-Meier-survival curves.

Addressing individual aetiologies, a significant result of cystatin c was only observed for the survival of the subpopulation CTEPH, the same being unaffected by variables such as creatinine and age. However, this effect was without any clinical relevance. The risk of death increased by 0.3% for every additional ng/ml cystatin c.

Regarding the prognostic function, the parameter TTCW was studied.

Death, lung transplantation, addition of PH-specific medical therapy and hospitalization based on right heart decompensation were determined as events of clinical worsening. In the group of CTEPH patients, a significant result could also be determined for cystatin c after adjustment by factors creatinine and age. In conclusion, it could be shown that this result is without any consequence for the praxis and that cystatin has no function as a prognostic parameter concerning survival of the observed aethiological groups.

Further studies should address possible correlations between cystatin c and laboratory, clinical and hemodynamic parameters. Here, significant correlations ($p < 0.001$) could be observed between cystatin c and creatinine, creatinine clearance and urea, but not between cystatin c and haemodynamic parameters.

The last research for correlations between creatinine and other parameters with the aim of an internal control provides also a significant relation to creatinine clearance and urea, not to haemodynamic parameters.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnostische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point, 2008)
Tabelle 2	Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie (nach Evian-Konferenz 1998, bestätigt durch Venedig-Konferenz 2003 und Dana Point-Konferenz 2008)
Tabelle 3	Empfehlungsgrade
Tabelle 4	Evidenzlevel
Tabelle 5	Referenzbereiche für Cystatin C
Tabelle 6	Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (National Kidney Foundation)
Tabelle 7	Auswahl der Parameter, die zu den jeweiligen Messzeitpunkten im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung erhoben wurden
Tabelle 8	mitgelieferte Reagenzien (BioVendor, Human Cystatin C-ELISA, Product Data Sheet)
Tabelle 9	Pipettierschema Human Cystatin C (BioVendor, Human Cystatin C-ELISA, Product Data Sheet)
Tabelle 10	Mittels Cox-Regression und ANOVA analysierte Werte
Tabelle 11	Patientencharakteristik - demographische Daten (Mittelwert \pm SD)
Tabelle 12	Patientencharakteristik - klinische Daten (Mittelwert \pm SD), BNP und PVR mit Median und Interquartile range
Tabelle 13	Korrelationen zwischen Cystatin C und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern (normalverteilt)
Tabelle 14	Korrelationen zwischen Cystatin C und BNP und PVR (nicht-normalverteilt)
Tabelle 15	Korrelationen zwischen Kreatinin und laborchemischen, klinischen und hämodynamischen Parametern (normalverteilt)
Tabelle 16	Korrelationen zwischen Kreatinin und BNP und PVR (nicht-normalverteilt)

10. Abbildungsverzeichnis

- | | |
|---------|---|
| Abb. 1 | Verteilung der kontinuierlichen Cystatin C-Werte des gesamten Patientenkollektivs |
| Abb. 2 | Verteilung der kontinuierlichen Cystatin C-Werte bei den Überlebenden |
| Abb. 3 | Verteilung der kontinuierlichen Cystatin C-Werte bei den Verstorbenen |
| Abb. 4 | Vergleich der kontinuierlichen Cystatin C-Werte bei Überlebenden und Verstorbenen (Box- and Whisker-Plot) |
| Abb. 5 | Überleben des gesamten Patientenkollektivs mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten (Kaplan-Meier-Kurve) |
| Abb. 6 | Überleben aller Patienten nach Dichotomisierung nach dem Cystatin C-Mittelwert (Kaplan-Meier-Überlebensanalyse) |
| Abb. 7 | Überleben der einzelnen ätiologischen Gruppen mit kontinuierlichen Cystatin C-Werten (Kaplan-Meier-Kurve) |
| Abb. 8 | Überleben der Patienten mit CTEPH dichotomisiert nach dem Cystatin C-Mittelwert (Kaplan-Meier-Kurve) |
| Abb. 9 | Überleben der Patienten mit CVD dichotomisiert nach dem Cystatin C-Mittelwert (Kaplan-Meier-Kurve) |
| Abb. 10 | Überleben der Patienten mit IPAH dichotomisiert nach dem Cystatin C-Mittelwert (Kaplan-Meier-Kurve) |
| Abb. 11 | Überleben der Patienten mit CTEPH (Kaplan-Meier-Kurve) |
| Abb. 12 | Verteilung der Cystatin C-Werte bei Patienten der Ätiologie CTEPH |
| Abb. 13 | Time to clinical worsening |
| Abb. 14 | Time to clinical worsening – Art des Ereignisses |

11. Literatur

1. Olschewski, H., et al., [*Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension*]. Clin Res Cardiol, 2007. **96**(5): p. 301-30.
2. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S43-54.
3. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2009. **30**(20): p. 2493-537.
4. Hoeper, M.M., et al., [*Pulmonary hypertension due to chronic lung disease. Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010*]. Dtsch Med Wochenschr. , 2010. **135** Suppl 3: p. S115-24.
5. Sitbon, O., et al., *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(4): p. 780-8.
6. Bohm, M., I. Kindermann, and M. Kindermann, [*Invasive diagnosis of pulmonary hypertension and its effects on the right heart*]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(49 Suppl 9): p. S300-3.
7. Rosenkranz, S., [*Pulmonary hypertension: classification, pathophysiology and noninvasive diagnosis*]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(49 Suppl 9): p. S295-9.
8. West, J.B., *Assessing pulmonary gas exchange*. N Engl J Med, 1987. **316**(21): p. 1336-8.
9. Olschewski, H., et al., *Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension*. Ann Intern Med, 1996. **124**(9): p. 820-4.
10. Beuckelmann, D.J., [*Pulmonary hypertension*]. Internist (Berl), 1997. **38**(10): p. 1020-33.
11. Olschewski, H., W. Seeger, and F. Grimminger, [*Physiology and physiopathology of the pulmonary circulation*]. Internist (Berl), 1999. **40**(7): p. 696-709.
12. Bailey, C.L., R.N. Channick, and L.J. Rubin, *A new era in the treatment of primary pulmonary hypertension*. Heart, 2001. **85**(3): p. 251-2.
13. Cogolludo, A., L. Moreno, and E. Villamor, *Mechanisms controlling vascular tone in pulmonary arterial hypertension: implications for vasodilator therapy*. Pharmacology, 2007. **79**(2): p. 65-75.
14. Ghofrani, H.A., et al., *Hypoxia- and non-hypoxia-related pulmonary hypertension - established and new therapies*. Cardiovasc Res, 2006. **72**(1): p. 30-40.
15. Humbert, M., et al., *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 13S-24S.
16. Lee, S.D., et al., *Transforming growth factor-beta1 induces endothelin-1 in a bovine pulmonary artery endothelial cell line and rat lungs via cAMP*. Pulm Pharmacol Ther, 2000. **13**(6): p. 257-65.
17. Papakonstantinou, E., et al., *Hypoxia modulates the effects of transforming growth factor-beta isoforms on matrix-formation by primary human lung fibroblasts*. Cytokine, 2003. **24**(1-2): p. 25-35.
18. Stenmark, K.R., K.A. Fagan, and M.G. Frid, *Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms*. Circ Res, 2006. **99**(7): p. 675-91.

19. Strauss, B.H. and M. Rabinovitch, *Adventitial fibroblasts: defining a role in vessel wall remodeling*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000. **22**(1): p. 1-3.
20. Thomson, J.R. and R.C. Trembath, *Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene*. J Clin Pathol, 2000. **53**(12): p. 899-903.
21. Stenmark, K.R., et al., *Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling*. Physiology (Bethesda), 2006. **21**: p. 134-45.
22. Mantovani, A., et al., *Regulation of endothelial cell function by pro- and anti-inflammatory cytokines*. Transplant Proc, 1998. **30**(8): p. 4239-43.
23. Machado, R.F., et al., *Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension*. Free Radic Biol Med, 2004. **37**(7): p. 1010-7.
24. Barst, R.J., et al., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 40S-47S.
25. Humbert, M., et al., *Risk factors for pulmonary arterial hypertension*. Clin Chest Med, 2001. **22**(3): p. 459-75.
26. Runo, J.R. and J.E. Loyd, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 2003. **361**(9368): p. 1533-44.
27. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 1998. **352**(9129): p. 719-25.
28. Bristow, M.R., et al., *The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension*. Chest, 1998. **114**(1 Suppl): p. 101S-106S.
29. Arcasoy, S.M., et al., *Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(5): p. 735-40.
30. Mukerjee, D., et al., *Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(4): p. 461-6.
31. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med, 1991. **115**(5): p. 343-9.
32. Galie, N., et al., *Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension: results and implications*. Curr Opin Pulm Med, 2010. **16 Suppl 1**: p. S11-9.
33. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. **353**(20): p. 2148-57.
34. Peacock, A., A. Keogh, and M. Humbert, *Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening*. Curr Opin Pulm Med, 2010. **16 Suppl 1**: p. S1-9.
35. Rosenkranz, S., *Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment*. Clin Res Cardiol, 2007. **96**(8): p. 527-41.
36. Darteville, P., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2004. **23**(4): p. 637-48.
37. Jensen, K.W., et al., *Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy*. Circulation, 2009. **120**(13): p. 1248-54.
38. Hoepfer, M.M., et al., *Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S85-96.
39. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 322-9.
40. Rich, S., E. Kaufmann, and P.S. Levy, *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1992. **327**(2): p. 76-81.
41. Sitbon, O., et al., *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2005. **111**(23): p. 3105-11.

42. Olschewski, H., [Treatment of pulmonary arterial hypertension: prostacyclin analogs]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(49 Suppl 9): p. S304-7.
43. Badesch, D.B., et al., Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2000. **132**(6): p. 425-34.
44. Barst, R.J., et al., A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 296-302.
45. McLaughlin, V.V., et al., Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. J Cardiovasc Pharmacol, 2003. **41**(2): p. 293-9.
46. McLaughlin, V.V., A. Shillington, and S. Rich, Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. Circulation, 2002. **106**(12): p. 1477-82.
47. Simonneau, G., et al., Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(6): p. 800-4.
48. Barst, R.J., et al., Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2119-25.
49. Galie, N., et al., Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(9): p. 1496-502.
50. Nagaya, N., et al., Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. Heart, 2002. **87**(4): p. 340-5.
51. Hoeper, M.M., [Treatment of pulmonary arterial hypertension: endothelin-receptor antagonists]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(49 Suppl 9): p. S308-10.
52. Rubens, C., et al., Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. Chest, 2001. **120**(5): p. 1562-9.
53. Galie, N., et al., Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet, 2008. **371**(9630): p. 2093-100.
54. Rubin, L.J., et al., Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med, 2002. **346**(12): p. 896-903.
55. Galie, N., et al., Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation, 2006. **114**(1): p. 48-54.
56. Channick, R.N., et al., Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet, 2001. **358**(9288): p. 1119-23.
57. Barst, R.J., et al., Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(10): p. 2049-56.
58. Barst, R.J., et al., Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(4): p. 441-7.
59. Benza, R.L., et al., Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. Chest, 2008. **134**(4): p. 775-82.
60. Galie, N., et al., Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation, 2008. **117**(23): p. 3010-9.

61. Oudiz, R.J., et al., *Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(21): p. 1971-81.
62. Simonneau, G., et al., *Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2008. **149**(8): p. 521-30.
63. Ghofrani, H.A. and F. Grimminger, [Treatment of pulmonary arterial hypertension: phosphodiesterase-5 inhibitors]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(49 Suppl 9): p. S311-4.
64. Ghofrani, H.A., et al., *Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **360**(9337): p. 895-900.
65. Ghofrani, H.A., et al., *Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. Ann Intern Med, 2002. **136**(7): p. 515-22.
66. Lepore, J.J., et al., *Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension*. Am J Cardiol, 2002. **90**(6): p. 677-80.
67. Michelakis, E., et al., *Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide*. Circulation, 2002. **105**(20): p. 2398-403.
68. Rosenkranz, S., et al., *Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the raynaud phenomenon*. Ann Intern Med, 2003. **139**(10): p. 871-3.
69. Sastry, B.K., et al., *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(7): p. 1149-53.
70. Wilkens, H., et al., *Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension*. Circulation, 2001. **104**(11): p. 1218-22.
71. Sebkhi, A., et al., *Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension*. Circulation, 2003. **107**(25): p. 3230-5.
72. Wharton, J., et al., *Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(1): p. 105-13.
73. Galie, N., et al., *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2009. **119**(22): p. 2894-903.
74. Ghofrani, H.A., et al., *Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(7): p. 1488-96.
75. Sandoval, J., et al., *Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(2): p. 297-304.
76. Hertz, M.I., et al., *The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002*. J Heart Lung Transplant, 2002. **21**(9): p. 950-70.
77. Janssen, W., et al., [Update: Preclinical developments for the treatment of pulmonary arterial hypertension]. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134 Suppl 5**: p. S157-9.
78. Murray, F., et al., *Expression and activity of cAMP phosphodiesterase isoforms in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with pulmonary hypertension: role for PDE1*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007. **292**(1): p. L294-303.
79. Dumitrascu, R., et al., *Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling*. Circulation, 2006. **113**(2): p. 286-95.

80. Schermuly, R.T., et al., *Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition*. J Clin Invest, 2005. **115**(10): p. 2811-21.
81. Abe, K., et al., *Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats*. Circ Res, 2004. **94**(3): p. 385-93.
82. Guignabert, C., et al., *Serotonin transporter inhibition prevents and reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats*. Circulation, 2005. **111**(21): p. 2812-9.
83. Warwick, G., P.S. Thomas, and D.H. Yates, *Biomarkers in pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2008. **32**(2): p. 503-12.
84. Leuchte, H.H., et al., *Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(7): p. 744-50.
85. Leuchte, H.H., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension*. Chest, 2007. **131**(2): p. 402-9.
86. ten Wolde, M., et al., *Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism*. Circulation, 2003. **107**(16): p. 2082-4.
87. Leuchte, H.H., et al., *Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(5): p. 764-70.
88. Nootens, M., et al., *Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(7): p. 1581-5.
89. Nagaya, N., et al., *Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect*. Am Heart J, 1998. **136**(2): p. 297-301.
90. Wiedemann, R., et al., *Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(4): p. 1130-6.
91. Leuchte, H.H., et al., *Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2005. **128**(4): p. 2368-74.
92. Nagaya, N., et al., *[Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension]*. J Cardiol, 2001. **37**(2): p. 110-1.
93. Hall, C., *Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP*. Eur J Heart Fail, 2004. **6**(3): p. 257-60.
94. Cacoub, P., et al., *Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. Cardiovasc Res, 1997. **33**(1): p. 196-200.
95. Stewart, D.J., et al., *Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease?* Ann Intern Med, 1991. **114**(6): p. 464-9.
96. Lopes, A.A. and N.Y. Maeda, *Abnormal degradation of von Willebrand factor main subunit in pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 1995. **8**(4): p. 530-6.
97. Lopes, A.A. and N.Y. Maeda, *Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension*. Chest, 1998. **114**(5): p. 1276-82.
98. Nagaya, N., et al., *Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(2): p. 487-92.
99. Bendayan, D., et al., *Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension*. Respir Med, 2003. **97**(2): p. 130-3.
100. Hoeper, M.M., J.M. Hohlfeld, and H. Fabel, *Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure*. Eur Respir J, 1999. **13**(3): p. 682-5.
101. Antman, E.M., *Decision making with cardiac troponin tests*. N Engl J Med, 2002. **346**(26): p. 2079-82.

102. Torbicki, A., et al., *Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension*. Circulation, 2003. **108**(7): p. 844-8.
103. Stuhlinger, M.C., et al., *Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine*. Circulation, 2001. **104**(21): p. 2569-75.
104. Kielstein, J.T., et al., *Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(7): p. 1414-8.
105. Skoro-Sajer, N., et al., *Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(11): p. 1154-60.
106. Jakob, G., et al., *Clinical significance of urinary cyclic guanosine monophosphate in diagnosis of heart failure*. Clin Chem, 1994. **40**(1): p. 96-100.
107. Abraham, W.T., et al., *Atrial natriuretic peptide and urinary cyclic guanosine monophosphate in patients with chronic heart failure*. J Am Soc Nephrol, 1992. **2**(12): p. 1697-703.
108. Bogdan, M., et al., *Urinary cGMP concentrations in severe primary pulmonary hypertension*. Thorax, 1998. **53**(12): p. 1059-62.
109. Shitrit, D., et al., *Elevation of ELISA d-dimer levels in patients with primary pulmonary hypertension*. Respiration, 2002. **69**(4): p. 327-9.
110. Rubin, L.J., *Primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1997. **336**(2): p. 111-7.
111. Shitrit, D., et al., *Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension*. Chest, 2002. **122**(5): p. 1674-8.
112. Miura, Y., et al., *New Prognostic Factors for Pulmonary Hypertension*. Circ J., 2010. **74**: p. 1965-71.
113. Forfia, P.R., et al., *Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(9): p. 1034-41.
114. Miyamoto, S., et al., *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 487-92.
115. Wensel, R., et al., *Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing*. Circulation, 2002. **106**(3): p. 319-24.
116. Groepenhoff, H., et al., *Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(10): p. 1725-32.
117. Sandoval, J., et al., *Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation*. Circulation, 1994. **89**(4): p. 1733-44.
118. Riedel, M., et al., *Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data*. Chest, 1982. **81**(2): p. 151-8.
119. Lewczuk, J., et al., *Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism*. Chest, 2001. **119**(3): p. 818-23.
120. Saouti, N., et al., *Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Respir Med, 2009. **103**(7): p. 1013-9.
121. Perrone, R.D., N.E. Madias, and A.S. Levey, *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts*. Clin Chem, 1992. **38**(10): p. 1933-53.
122. Kreider, R.B., *Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations*. Mol Cell Biochem, 2003. **244**(1-2): p. 89-94.
123. Haycock, G.B., *Creatinine, body size and renal function*. Pediatr Nephrol, 1989. **3**(1): p. 22-4.
124. Keevil, B.G., et al., *Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate*. Clin Chem, 1998. **44**(7): p. 1535-9.

125. Shemesh, O., et al., *Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients*. Kidney Int, 1985. **28**(5): p. 830-8.
126. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
127. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
128. Shah, S.J., et al., *Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension*. Circulation, 2008. **117**(19): p. 2475-83.
129. Larsson, A., et al., *Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L*. Scand J Clin Lab Invest, 2004. **64**(1): p. 25--30.
130. Clausen, J., *Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum*. Proc Soc Exp Biol Med, 1961. **107**: p. 170-2.
131. Abrahamson, M., et al., *Structure and expression of the human cystatin C gene*. Biochem J, 1990. **268**(2): p. 287-94.
132. Meißner, A., *Cystatin C- ein empfindlicher Marker zur Frühdiagnose einer Niereninsuffizienz*. Bioscientia, 2008: p. 1-6.
http://www.bioscientia.de/dataFile/bioscientiaDeDe/File/Labor%20Aktuell/2008-01%20Cystatin%20C_update.pdf.
133. Tavera, C., et al., *Tissue and biological fluid distribution of cysteine proteinases inhibitor: rat cystatin C*. Biol Chem Hoppe Seyler, 1990. **371 Suppl**: p. 187-92.
134. Turk, V. and W. Bode, *The cystatins: protein inhibitors of cysteine proteinases*. FEBS Lett, 1991. **285**(2): p. 213-9.
135. Abrahamson, M., et al., *Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids*. J Biol Chem, 1986. **261**(24): p. 11282-9.
136. Peloille, S., et al., *Interactions between ovine cathepsin L, cystatin C and alpha 2-macroglobulin. Potential role in the genital tract*. Eur J Biochem, 1997. **244**(1): p. 140-6.
137. Bjorck, L., A. Grubb, and L. Kjellen, *Cystatin C, a human proteinase inhibitor, blocks replication of herpes simplex virus*. J Virol, 1990. **64**(2): p. 941-3.
138. Ekstrom, U., et al., *Internalization of cystatin C in human cell lines*. FEBS J, 2008. **275**(18): p. 4571-82.
139. Dharnidharka, V.R., C. Kwon, and G. Stevens, *Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2002. **40**(2): p. 221-226.
140. Koyner, J.L., et al., *Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery*. Kidney Int, 2008. **74**(8): p. 1059-69.
141. Risch, L., et al., *Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients*. Clin Chem, 2001. **47**(11): p. 2055-2059.
142. Muntner, P., et al., *Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease*. Am J Cardiol, 2008. **102**(1): p. 54-7.
143. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease*. Ann Intern Med, 2006. **145**(4): p. 237-46.
144. Shlipak, M.G., et al., *Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons*. N Engl J Med, 2005. **352**(20): p. 2049-60.
145. Urbonaviciene, G., et al., *Higher cystatin C level predicts long-term mortality in patients with peripheral arterial disease*. Atherosclerosis, 2011. **216**(2): p. 440-5.

146. Peralta, C.A., et al., *Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study*. Am J Hypertens, 2006. **19**(9): p. 939-46.
147. Wilson, A.M., et al., *Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies*. Circulation, 2007. **116**(12): p. 1396-403.
148. Chapman, H.A., Jr., et al., *Identification of cystatin C, a cysteine proteinase inhibitor, as a major secretory product of human alveolar macrophages in vitro*. Am Rev Respir Dis, 1990. **141**(3): p. 698-705.
149. Warfel, A.H., et al., *Cystatin C and cathepsin B production by alveolar macrophages from smokers and nonsmokers*. J Leukoc Biol, 1991. **49**(1): p. 41-7.
150. Takeyabu, K., et al., *Cysteine proteinases and cystatin C in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema*. Eur Respir J, 1998. **12**(5): p. 1033-9.
151. Abboud, R.T. and S. Vimalanathan, *Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema*. Int J Tuberc Lung Dis, 2008. **12**(4): p. 361-367.
152. Knight, E.L., et al., *Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement*. Kidney Int, 2004. **65**(4): p. 1416-1421.
153. Johnston, N., et al., *Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population*. Clin Biochem, 2004. **37**(3): p. 210-216.
154. Toffaletti, J.G. and E.H. McDonnell, *Variation of serum creatinine, cystatin C, and creatinine clearance tests in persons with normal renal function*. Clin Chim Acta, 2008. **395**(1-2): p. 115-119.
155. Hofmann, W., *MDRD- Formel und Cystatin C* J Lab Med, 2005. **29**(3): p. 139-145
156. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**(2): p. 137-47.
157. Becattini, C., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism*. Chest, 2006. **130**(1): p. 172-5.
158. Pötzsch, B.M., K., ed. *Gerinnungskonsil. Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen*. 2002, Thieme: Stuttgart/ New York, p. 1-246.
159. Wilkens, H., *[Pulmonary arterial hypertension following pulmonary thromboembolism]*. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(49 Suppl 9): p. S328-9.
160. Wolf, M., et al., *Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2000. **15**(2): p. 395-9.
161. Bonderman, D., et al., *High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Thromb Haemost, 2003. **90**(3): p. 372-6.
162. Fedullo, P.F., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 2001. **345**(20): p. 1465-72.
163. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(9): p. 1023-30.
164. Hoeper, M.M., *Pulmonary hypertension in collagen vascular disease*. Eur Respir J, 2002. **19**(3): p. 571-6.
165. Hunzelmann, N. and G. Riemekasten, *[Pulmonary arterial hypertension in collagen disease: experiences of the German Network for Systemic Scleroderma]*. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(49 Suppl 9): p. S325-7.
166. Coghlan, J.G. and C. Handler, *Connective tissue associated pulmonary arterial hypertension*. Lupus, 2006. **15**(3): p. 138-42.

167. Murata, I., et al., *Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders. A Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients.* Chest, 1997. **111**(1): p. 36-43.
168. Yamane, K., et al., *Clinical and laboratory features of scleroderma patients with pulmonary hypertension.* Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(11): p. 1269-71.
169. *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee.* Arthritis Rheum, 1980. **23**(5): p. 581-90.
170. Tashkin, D.P., et al., *Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.* N Engl J Med, 2006. **354**(25): p. 2655-66.
171. Mukerjee, D., et al., *Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach.* Ann Rheum Dis, 2003. **62**(11): p. 1088-93.
172. Chung, S.M., et al., *Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Clin Rheumatol, 2006. **25**(6): p. 866-72.
173. Kawut, S.M., et al., *Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis.* Chest, 2003. **123**(2): p. 344-50.
174. Deng, Z., et al., *Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene.* Am J Hum Genet, 2000. **67**(3): p. 737-44.
175. Jing, Z.C., et al., *Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension.* Chest, 2007. **132**(2): p. 373-9.
176. Okada, O., et al., *Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990.* Intern Med, 1999. **38**(1): p. 12-6.
177. Barst, R.J., et al., *Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin.* Ann Intern Med, 1994. **121**(6): p. 409-15.
178. Fijalkowska, A., et al., *Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension.* Chest, 2006. **129**(5): p. 1313-21.
179. McLaughlin, V.V., et al., *Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.* Chest, 2004. **126**(1 Suppl): p. 78S-92S.
180. Frank, H., et al., *The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension.* Chest, 1997. **112**(3): p. 714-21.
181. Benza, R.L., et al., *Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL).* Circulation. **122**(2): p. 164-72.
182. Kawut, S.M., et al., *Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension.* Liver Transpl, 2005. **11**(9): p. 1107-11.
183. Mathai, S.C., et al., *Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(2): p. 569-77.
184. Ix, J.H., et al., *Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study.* Circulation, 2007. **115**(2): p. 173-9.
185. Stabuc, B., et al., *Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy.* Clin Chem, 2000. **46**(2): p. 193-7.
186. Ahmed, A., et al., *Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods.* Eur Heart J, 2006. **27**(12): p. 1431-9.

187. Eshaghian, S., T.B. Horwich, and G.C. Fonarow, *Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure*. Am J Cardiol, 2006. **97**(12): p. 1759-64.

12. Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert.

Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Großbottwar, den 03.12.2013

Katharina Schombert

13. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Robert Voswinckel, für die gute Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit, für sein mir entgegengebrachtes Vertrauen und seine Hilfe bei aufgetretenen Problemen.

Ich danke Herrn Dr. med. Henning Tiede für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Dank gilt auch den Mitarbeitern der AG Mayer, die mir für die experimentellen Versuche im Labor ihre Hilfe entgegengebracht haben.

Herrn Prof. Dr. med. Werner Seeger danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Einbindung in das Team der AG Pulmonale Hypertonie der Klinik Seltersberg des Universitätsklinikums Gießen-Marburg.

Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Familie für ihre Kraft, die liebevolle Unterstützung und ihre Motivation, die mich in schwierigen Momenten niemals haben aufgeben lassen. Ohne eure Liebe und euren Glauben an mich hätte ich dies alles nicht geschafft.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5954-5



Photo cover: de.wikipedia.org/wiki/Cystatin_C (14.7.2014)